

**EVALUACION HISTOPATOLOGICA E HISTOMORFOMETRICA DE CINCO
MATERIALES DIFERENTES PARA SUTURA EN PIEL DE CONEJOS NUEVA
ZELANDA (*Oryctolagus cuniculus*).**

DIANA CAROLINA TAMAYO LABRADOR

**Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de
Médico Veterinario y Zootecnista**

Director

OMAR LEONARDO ARISTIZABAL PAEZ

PhD en Ciencia Animal

Co-directora

IRMA XIMENA BARBOSA

PhD en Patología General

UNIVERSIDAD DEL TOLIMA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

IBAGUE – TOLIMA

2017

	UNIVERSIDAD DEL TOLIMA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA	ACTA No. 008
	ACTA SUSTENTACIÓN TRABAJO DE GRADO	Fecha: 01 de Junio de 2018
		Página 1 de 1

TRABAJO DE GRADO DIRIGIDO

Siendo las 10:00 horas del día viernes 1 de Junio de 2018, se reunieron en la sala de sistemas de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad del Tolima, el jurado calificador integrado por los doctores TERESA OVIEDO y FERNELY PLAZAS HERNÁNDEZ con el Director del trabajo de grado Dr. OMAR LEONARDO ARISTIZABAL y la Dra. IRMA XIMENA BARBOSA en calidad de codirector, para dar su concepto sobre el Trabajo de Grado Titulado: "EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA E HISTOMORFOMETRICA DE CINCO MATERIALES DIFERENTES PARA SUTURA EN PIEL DE CONEJOS NUEVA ZELANDA (*Oryctolagus cuniculus*)", presentado y sustentado por la estudiante del programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia DIANA CAROLINA TAMAYO. Luego de las correcciones y deliberaciones, el jurado asignó la calificación de:

Sobresaliente (4.1)

En constancia de lo anterior, firman:

TERESA OVIEDO


JURADO

FERNELY PLAZAS HERNÁNDEZ


JURADO

OMAR LEONARDO ARISTIZABAL


DIRECTOR

IRMA XIMENA BARBOSA


CODIRECTOR

LISTA DE ABREVIATURAS

EGF: Endotelial growth factor (Factor de crecimiento endotelial).

FGF: Fibroblast growth factor (Factor de crecimiento de fibroblastos).

IL-1: Interleucina 1.

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina 6.

IL-8: Interleucina 8.

KGF: Keratinocyte growth factor (Factor de crecimiento de queratinocitos).

PDGF: platelet derived growth factor (Factor de crecimiento derivado de plaquetas).

TNF: Necrosis tumoral Factor (factor de necrosis tumoral).

TGF- α : Transforming growth factor alpha (Factor de crecimiento transformante alfa).

TGF- β : Transforming growth factor beta (Factor de crecimiento transformante beta).

VEGF: Vascular endothelial growth factor (Factor de crecimiento endotelial vascular).

vWF: Von Willebrand factor (Factor de von Willebrand).

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION.....	10
 1. MARCO TEORICO.....	 11
1.1 CARACTERISTICAS DEL MODELO ANIMAL.....	11
1.2 ANESTESIA GENERAL EN CONEJOS.....	12
1.2.1 Anestesia inyectable.....	13
1.2.2 Anestesia inhalatoria.....	13
1.3 LA PIEL.....	14
1.4 CURACION DE HERIDAS Y CICATRIZACIÓN.....	21
1.5 FASES DE LA CICATRIZACION.....	23
1.5.1 Fase inflamatoria.....	26
1.5.2 Fase proliferativa.....	27
1.5.3 Fase de remodelación.....	29
1.6 SUTURAS.....	31
1.6.1 Generalidades.....	31
1.6.2 Clasificación y propiedades.....	32
 2. FORMULACION DEL PROBLEMA.....	 35
 3. OBJETIVOS.....	 36
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
 4. METODOLOGIA.....	 37
4.1 UBICACIÓN.....	37
4.2 POBLACIÓN MUESTRAL.....	37

4.3 MANEJO.....	37
4.4 DISEÑO Y PERIODO EXPERIMENTAL.....	38
4.4.1 Tratamientos.....	38
4.4.2 Procedimiento quirúrgico.....	38
4.4.3 Biopsia.....	41
4.5 RECUPERACIÓN DE LOS ANIMALES.....	42
4.6 EVALUACIÓN COMPARATIVA.....	42
4.7 HISTOMORFOMETRIA.....	43
4.8 ANALISIS ESTADISTICO.....	43
 5. RESULTADOS.....	 44
5.1 EVALUACION MACROSCOPICA.....	44
5.2 EVALUACION HISTOLOGICA DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.....	44
5.3 EVALUACIÓN MORFOMÉTRICA DEL INFILTRADO INFLAMATORIA.....	51
 6. DISCUSION.....	 55
 7. CONCLUSIONES.....	 59
 RECOMENDACIONES.....	 60
 REFERENCIAS.....	 61

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Taxonomía del conejo.....	11
Tabla 2. Rangos fisiológicos del conejo.....	13
Tabla 3. Anestésicos inyectables e inhalatorios usados en conejos.....	14
Tabla 4. Grupos experimentales y tratamientos.....	38
Tabla 5. Clasificación macroscópica de la respuesta inflamatoria local.....	44
Tabla 6. Resultados de la reacción inflamatoria de cada tratamiento.....	51
Tabla 7. Resultados de la estadística descriptiva asociada a las variables.....	52
Tabla 8. Resultados de la prueba de Kruskal- Wallis y Test de Dunn aplicados a la variables del estudio.....	53

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Capas de la piel.....	16
Figura 2. Estratos de la epidermis.....	16
Figura 3. Conformación de las diferentes capas de la piel.....	18
Figura 4. Estructura de las glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas.....	20
Figura 5. Proceso de cicatrización en el tiempo.....	23
Figura 6. Modelo clásico de la cascada de coagulación.....	24
Figura 7. Fisiología molecular y celular del modelo de la coagulación de Hoffman.....	25
Figura 8. Diapédesis.....	26
Figura 9. Microfotografía de tejido de granulación.....	29
Figura 10. Cicatrización por Primera y Segunda intención.....	30
Figura 11. Pre-anestesia y tricotomía del animal.....	39
Figura 12. Grupos experimentales. (A) Nailon de pesca (*) y Control negativo (**). (B) Prolene® (*) y Superbonder® (**). (C) Dermabond® (*) y Grapas quirúrgicas (**)......	40
Figura 13. Toma de la biopsia de piel con Punch® retráctil.....	41
Figura 14. Análisis Histológico de piel de conejos de los grupos Prolene®, Nailon y Control en dos tiempos de muestreo.....	46
Figura 15. Análisis Histológico de piel de conejos de los grupos Dermabond®, Superbonder® y Control en dos tiempos de muestreo.....	48
Figura 16. Análisis Histológico de piel de conejos de los grupos Grapas y Control en dos tiempos de muestreo.....	50
Figura 17. Regresión lineal de las células inflamatorias evaluadas en los tratamientos	54

RESUMEN

El uso de los diferentes materiales de sutura convencionales y/o alternativos produce una acción directa sobre la reparación de la piel. Con el fin de evaluar histopatológica e histomorfométricamente el efecto de las suturas polipropileno (Prolene®), poliamida (Nailon de pesca), octil-cianoacrilato (Dermabond®), etil-cianoacrilato (Superbonder®) y grapas quirúrgicas en la reparación de la piel en lesiones quirúrgicas; se utilizaron 9 conejos adultos machos de raza Nueva Zelanda, que se dividieron en 3 grupos de 3 animales, cada uno con dos tratamientos. A cada animal se le realizó en el dorso dos incisiones epidermales asépticas de 5 cm de longitud, las cuales fueron suturadas con materiales diferentes. Se realizaron biopsias del tejido cicatricial a los 3, 7, 14, 21 días posquirúrgico, siendo procesadas rutinariamente y analizadas microscópicamente. En este tiempo también se evaluaron parámetros macroscópicos relacionados con la respuesta inflamatoria local. Los resultados obtenidos indican que los cianocrilatos demostraron menor conteo de células inflamatorias respecto a la sutura convencional; sin embargo, las incisiones cerradas con etil-cianocrilato presentaron duración prolongada de la fase inflamatoria con predominancia de polimorfonucleares incluso al día 21. La poliamida presentó menor proporción de células inflamatorias que el polipropileno, mientras que las heridas cerradas con grapas quirúrgicas mostraron macroscópicamente mejor cicatrización al compararse con las otras suturas, e histológicamente presentaron apariencia más cercana a la piel normal en el último muestreo. Los resultados encontrados demuestran que suturas alternativas como el octil-cianocrilato, las grapas quirúrgicas y la poliamida brindan una adecuada reparación de las heridas.

Palabras clave: Dermis, Suturas, Reacción Inflamatoria, Cicatricial

ABSTRACT

The use of different conventional and / or alternative suture materials produces a direct action in the repair of the skin. In order to evaluate histopathologically and histomorphometrically the effect of polypropylene (Prolene®) sutures, polyamide (fishing nylon), octyl-cyanoacrylate (Dermabond®), ethyl-cyanoacrylate (Superbonder®) and surgical staples in skin repair in surgical injuries; 9 male New Zealand rabbits were used, which were divided into 3 groups of 3 animals, each with two treatments. Two aseptic epidermal incisions of 5 cm in length were performed on each animal's back, which were sutured with different materials. Biopsies of the scar tissue were processed routinely and analyzed microscopically at 3, 7, 14, 21 days postoperatively. Meanwhile, macroscopic parameters related to the local inflammatory response were also evaluated. The results obtained indicate a lower inflammatory cell count of the cyanoacrylates compared to the conventional suture; however, the ethyl-cyanoacrylate closed incisions showed prolonged duration of the inflammatory phase with polymorphonuclear predominance even at day 21. Polyamide showed a lower proportion of inflammatory cells than polypropylene, while the wounds, closed with surgical staples, showed macroscopically better healing compared with the other sutures. Furthermore, histologically it appearance presented a closer normal skin in the last sample. The results show that alternative sutures such as octyl-cyanoacrylate, surgical staples and polyamide provide adequate repair of wounds.

Keywords: Dermis, Sutures, Inflammatory Reaction, Cicatricial

INTRODUCCIÓN

Las lesiones en la piel de animales son ocasionadas por diferentes causas, principalmente por accidentes y heridas quirúrgicas. Al elegir entre las diferentes opciones de materiales para realizar la síntesis de la injuria; el cirujano puede escoger entre diferentes tipos de suturas quirúrgicas, adicionalmente, existen pegamentos quirúrgicos, los cuales en casos extremos pueden ser sustituidos por soluciones a base de etil-cianocrilato fabricados para fijar materiales inertes. Finalmente encontramos las grapas quirúrgicas que no son usadas con frecuencia en el cierre de heridas epidermales en medicina veterinaria.

A pesar del continuo desarrollo de los materiales de sutura, las agujas quirúrgicas y la implementación de nuevos métodos de cierre (Hochberg et. al., 2009), no se ha establecido ninguna técnica de sutura optima, ni se ha determinado que biomateriales son los más apropiados para realizar un cierre con suficientes garantías que disminuyan la incidencia de dehiscencias y la reacción tisular que genera el organismo hacia el cuerpo extraño (Fossum, 2009). Souza et al. (2007) concluye que los cianocrilatos permiten un intercambio metabólico a nivel de tejido epitelial y conectivo, ya que no ocasiona el microtrauma originado por la aguja del hilo, la cual desencadena una reacción inflamatoria mayor lo que contribuye a la eficacia del proceso cicatricial.

Por otro lado, tenemos las grapas quirúrgicas no absorbibles que están hechas de acero inoxidable, que proveen la mayor fuerza tensil entre los diferentes materiales de sutura y baja reactividad del tejido, acercando los bordes de la herida sin estrangulación de la misma, evitando la isquemia y favoreciendo la cicatrización (Hochberg et al., 2009), además de disminuir las posibilidades de infección en el tejido, puesto que no penetra la piel por completo (Arribas et al., 2002). La presente investigación tuvo como objetivo evaluar histopatológica e histomorfométricamente materiales de sutura como polipropileno (Prolene®), poliamida (Nylon de pesca), octil-cianoacrilato (Dermabond®),

etil-cianoacrilato (Superbonder®) y grapas quirúrgicas, en piel de conejos Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*).

1. MARCO TEORICO

1.1.CARACTERISTICAS DEL MODELO ANIMAL

Diferentes modelos animales son usados en la experimentación biomédica, dentro de estos encontramos los ratones, las ratas, conejos, cobayos entre otros. La elección de un animal para desarrollar un proyecto de investigación debe basarse en los objetivos del trabajo y en el bienestar animal que se puede brindar. El conejo Nueva Zelanda (*Oryctolagus Cuniculus*) de origen ibérico (tabla 1), ha sido utilizado en varios estudios que evalúan diferentes biomateriales en el tejido (Costa et al., 2012; Vásquez et al., 2012), por ser un animal de fácil alimentación, manejo y muy resistente al medio.

Tabla 1. Taxonomía del conejo.

REINO:	Animalia
FILUM:	Chordata
CLASE:	Mammalia
ORDEN:	Lagomorpha
FAMILIA:	Leporidae
GÉNERO:	Oryctolagus
ESPECIE:	Cuniculus

Fuente: Linnaeus (1758).

Estos animales poseen tres pares de incisivos superiores al nacimiento aunque el extremo de cada lado se pierde prontamente, su fórmula dental es $(i2/1, c0/0, pm\ 3/2, m\ 3/3) \times 2 = 28$. Poseen cinco dedos en cada una de sus cuatro extremidades., cuentan con un sentido del oído y del olfato bien desarrollado y poseen diversas formas de comunicación, desde vocalizaciones, hasta golpes con las extremidades posteriores. Al nacimiento, están desnudos, ciegos y totalmente desvalidos en un nido preparado con

pelo por la madre, en su madurez alcanzan un peso entre 3 a 5 kg, siendo destinados en cunicultura a la producción de carne (SAGARPA, s.f.).

Los conejos son animales herbívoros, que pueden consumir grandes cantidades de forraje, sin embargo en las producciones actuales son alimentados con concentrado. Es importante resaltar que estos animales son cecótrofos, estrategia digestiva que permite el reaprovechamiento del alimento; por medio del consumo de heces (coprofagia), absorbiéndose todas aquellas moléculas que el intestino no recogió en el paso del concentrado.

Las instalaciones donde se mantienen deben ser frescas, sombreadas y con poca humedad, las jaulas deben estar mínimo a 70 cm del piso, y poseer comederos y bebederos. Además debe restringirse la entrada de moscas, mosquitos o cualquier otro insecto que trasmitan enfermedad a los animales. Su limpieza puede hacerse una vez al día o en diferentes fases, por medio de la recolección de las heces, (SAGARPA, s.f.).

1.2. ANESTESIA GENERAL EN CONEJOS

El conejo a través de los años se ha convertido no solo en un animal experimental importante si no también en un grandioso animal de compañía, por lo que hace más de 10 años atrás se presentan reportes de anestesia en los mismos. Su alta tasa metabólica reflejada en la disminución del tiempo de acción de los fármacos, la presencia de atropinasa sérica, y la variabilidad en la desaparición de los reflejos, representan retos anestésicos (Bimonte et al., 2007). Es importante conocer los rangos fisiológicos (tabla 2) de estos animales, en especial por las constantes que serán la referencia en el monitoreo del plano anestésico. Cabe resaltar que según el artículo 24 de la ley 84 de 1989, el animal usado en cualquier experimento deberá ser puesto bajo los efectos de anestesia lo suficientemente fuerte para evitar que sufra dolor, y además describe que si sus heridas son de consideración o implican mutilación grave, serán sacrificados inmediatamente al término del experimento.

Tabla 2. Rangos fisiológicos del conejo

Frecuencia cardiaca	180 – 300 lat / min
Frecuencia respiratoria	30 – 60 resp / min
Temperatura corporal	38.5 – 40 C
Consumo de alimento / día (pellets)	50 g / kg
Consumo de agua / día	15 – 50 ml / kg
Producción diaria de orina	10 – 35 ml / kg
Peso adulto	3 – 6 kg
Peso cría	30 – 80 gr
Promedio de vida	5 – 8 años

Fuente: Hillyer & Quesenberry (1997).

1.2.1. Anestesia inyectable. La vía venosa es la más usada en conejos, siendo la vena marginal de la oreja y la vena safena las de elección para realizar venopunción, cateterización o aplicación de pre anestésicos; dependiendo del tiempo de intervención quirúrgica y de los anestésicos utilizados (tabla 4) debe definirse si se implementa o no el suministro de soluciones parentales (Cloruro de Sodio, Ringer Lactato), a una velocidad apropiada para el mantenimiento de la volemia (Bimonte et al., 2007).

1.2.2. Anestesia inhalatoria. La aplicación de la anestesia inhalatoria en conejos como en otros animales requiere de intubación endotraqueal y adecuación de la mascarilla para el mantenimiento del plano anestésico (tabla 4), es importante tener en cuenta que su alta tasa metabólica los hace susceptibles a sufrir hipotermia e hipoglicemia, por lo que debería disminuirse los factores que conlleven a esto. Este tipo de anestesia es utilizada en procedimientos largos y trabajos experimentales.

Tabla 3. Anestésicos inyectables e inhalatorios usados en conejos.

Anestésicos inyectables	Anestésicos inhalatorios
Ketamina (25 mg/ Kg) IM	Halotano
Xilacina (5 mg/Kg) IM	Inicial: 4%
Ketamina (10 mg/Kg) IV	Mantenimiento: 1 - 2%
Xilacina (3 mg/Kg) IV	
Xilacina (0.1 mg/Kg) IM	Isoflurano
Ketamina (25mg/ Kg) IM	Inicial: 2.5 – 4 %
Buterfanol (0.4 mg/Kg) IM	Mantenimiento: 1.5 – 2,5 %
Tiopental Sódico (25 mg/ Kg) IM	

Fuente: Bimonte et al. (2007)

IM: intramuscular, IV: intravenoso

Actualmente el uso de pre anestésicos es muy común, este protocolo está basado en la administración de analgésico (tramadol, buterfanol, morfina), antiinflamatorio (AINES y corticoides) y antibióticoterapia, esta medicación tiene como objetivo permitir una inducción y recuperación segura en el animal. El antibiótico a seleccionar debe ser escogido dependiendo del procedimiento y tejido, en el caso de la piel son utilizados distintos antibióticos de alto espectro que actúan contra microorganismos Grampositivos y Gramnegativos como las cefalosporinas y betalactámicos de última generación (Fossum, 2009).

1.3. LA PIEL

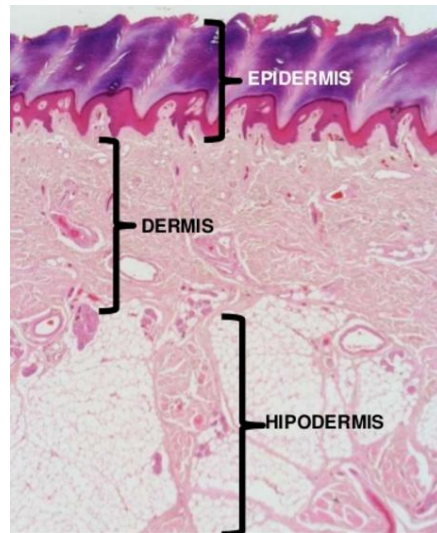
La piel es un órgano membranoso queratinizado, flexible e impermeable, que cumple con funciones metabólicas, regenerativas, inmunológicas y de curación de heridas cuando se produce una injuria en la misma (Rassner, 1999; Banerje et al., 2015).

Topográficamente podemos encontrar presencia de piel fina, la cual recubre la mayor parte del cuerpo y piel gruesa localizada principalmente en las almohadillas plantares; diferenciándose por el tamaño y número de capas presentes.

Este órgano recubre el cuerpo del animal protegiéndolo de los rayos ultravioleta por medio de la pigmentación, previene la pérdida de agua, electrolitos y otras sustancias producidas por el organismo, provee información sensorial frente a los estímulos del medio ambiente debido a que posee un gran lecho de terminaciones nerviosas (Palastanga et al., 2007), además realiza funciones termorreguladores gracias a productos secretados por glándulas, y la presencia del riego sanguíneo y metabólicamente permite la síntesis de vitamina D (colecalciferol) en las glándulas sebáceas, la cual media el paso de calcio en el intestino y su reabsorción en los huesos, también funciona como reserva lipídica, que a falta de glucosa se convertirá en un aporte energético siendo transformada por un proceso llamado gluconeogénesis (Castrillón et al., 2008).

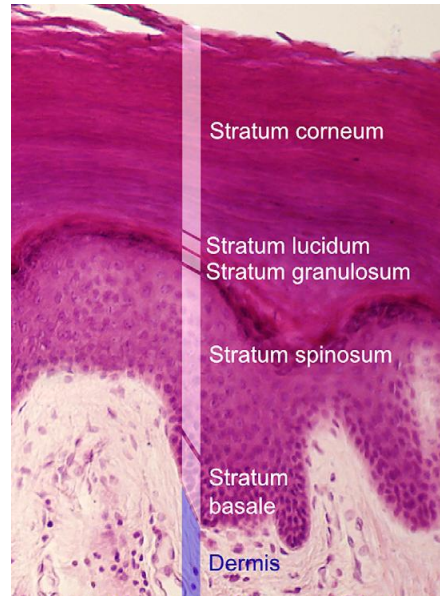
Está constituida por tres capas, la epidermis, la dermis y la hipodermis (Fig.1). La epidermis es la capa más externa, está compuesta por epitelio escamoso estratificado, en donde se encuentran células dendríticas y no dendríticas, es avascular sin embargo posee una gran cantidad de terminaciones nerviosas. Según Palastanga et. al., (2007) estructuralmente se divide en cinco capas que reciben de exterior a interior el nombre de estrato corneo, lucido, granuloso, espinoso y basal (Fig. 2). En la capa más profunda o basal se da la producción constante de queratinocitos (mitosis) o células no dendríticas que se desplazan hacia la capa más superficial a medida que envejecen, cambiando su morfología de célula redonda y nucleada a escamosa plana y rica en queratina (Ramírez, 2010), convirtiéndose en células funcionalmente maduras, pero biológicamente muertas.

Figura 1. Capas de la piel.



Fuente: Universidad de Australia occidental (2000)

Figura 2. Estratos de la epidermis.



Fuente: Haggstrom Micael (2013)

Según Banks (1996) la queratina es un producto compuesto de una mezcla de proteínas ricas en azufre, producida y secretada por los queratinocitos, y posteriormente auto

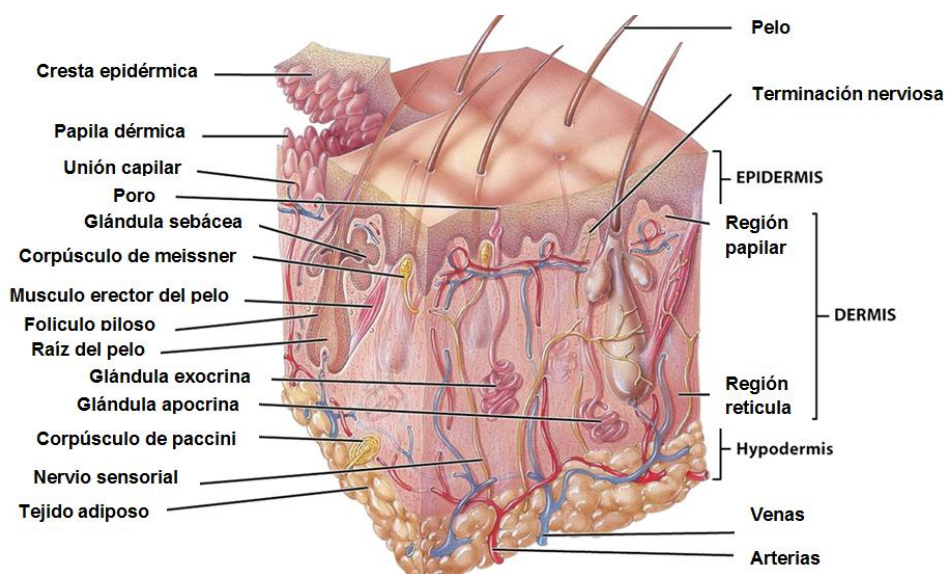
fagocitada en el proceso de queratinización (cornificación); existen dos tipos de esta, la queratina blanda presente en la piel que se caracteriza por la presencia de gránulos queratohialinos, y por el proceso continuo que se da para producirla, siendo la descamación la prueba de ello; y por otro lado encontramos la queratina dura que además posee cistina y grandes cantidades de enlaces disulfuro en su estructura, los cuales proporcionan estabilidad y fuerza a la sustancia, es encontrada principalmente en los apéndices de la piel como lo son las plumas, uñas, cuernos, pezuñas entre otros (citado por Ardila et al., 2007, p.50-51). Los queratinocitos se encuentran unidos por puentes intercelulares conocidos como desmosomas y su cohesión es dada por el glucocalix una sustancia intercelular glicoproteica; estos también son capaces de producir sustancias como el alfa interferón, prostaglandinas, factores estimulantes de colonias granulocíticas, y factores derivados de las células epidérmicas (Navarrete, 2003; Breitkreutz et. al., 2009) importantes en la reparación tisular y curación de heridas.

Las células dendríticas son los melanocitos, las células de Langerhans y las células indiferenciadas. Los melanocitos se encuentran, en el estrato basal, su función es producir y pasar la melanina a los queratinocitos basales, dando así directamente el color de la piel a un individuo o su pigmentación, la proporción de estos es uno cada diez células basales (Navarrete, 2003). Por otro lado las células de Langerhans se ubican en epidermis y en capas suprabasales de la dermis, estas no son originarias de la piel si no de la médula ósea, su función es mediar la presentación de antígenos a linfocitos, dando así inicio a la respuesta adaptativa (Castrillón et al., 2008).

La dermis tiene como función sostener la epidermis, posee en su mayoría fibras de colágeno, reticulares (colágeno tipo III) y elásticas, las cuales están compuestas de ácido hialurónico y condroitinsulfúrico (Ardila et., 2007), Además se encuentran vasos sanguíneos, receptores sensoriales, glándulas y folículos pilosos (Fig. 3). Esta se divide en dos capas, la papilar que entra en contacto con la capa basal de la epidermis, conformada principalmente por tejido colágeno laxo, en este sitio se invaginan estructuras epidérmicas hacia la dermis, llamada espículas y las papilas que son proyecciones de la dermis hacia la epidermis, aumentándose la superficie de contacto

entre las mismas, facilitándose la irrigación sanguínea y la capa reticular que es la más profunda, contiene tejido colágeno denso lo que le confiere resistencia y fortaleza a la piel (Palastanga et al., 2010).

Figura 3. Conformación de las diferentes capas de la piel.



Fuente: Jonh Wiley & Sons (2012).

La hipodermis o tejido subcutáneo es un tejido conectivo laxo, que contiene una gran cantidad de tejido adiposo, terminaciones nerviosas, la raíces de los folículos pilosos, vasos sanguíneos y linfáticos; esta entra en contacto con diferentes estructuras como lo son la fascia muscular, el pericondrio y el periostio, siendo el tejido comunicante entre la piel y las estructuras del cuerpo (Baneerje, 2015).

El riego sanguíneo de la piel es dado por la presencia de tres plexos, el plexo vascular profundo ubicado en la hipodermis, el cual posee grandes vasos que envía ramas horizontales (red capilar) para formar el plexo vascular medio, que se encuentra entre la dermis e hipodermis, irrigando las glándulas sudoríparas, tejido subcutáneo, y porción profunda de los folículos pilosos, además crea ramas para establecer el plexo vascular superficial ubicado entre la capa reticular y papilar de la dermis (red subpapilar), este forma redes capilares para irrigar las papilas, la porción intermedia de los folículos y las

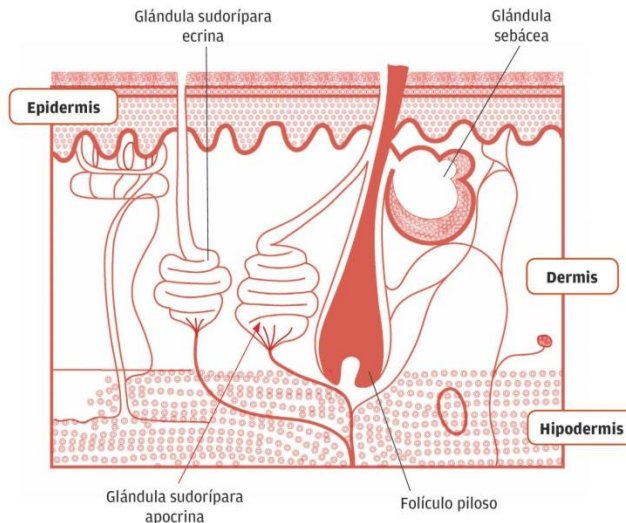
glándulas sebáceas; las venas también forman los plexos nombrados anteriormente, descargándose en las grandes venas del organismo por medio del plexo profundo, por otro lado tenemos la presencia de anastomosis o uniones arteriovenosas, que son esenciales para la termorregulación (Leeson, 1990).

A nivel del sistema nervioso también se tienen tres plexos que son el superficial, cutáneo y subcutáneo. Según Leeson (1990) estos nervios son provenientes del nervio trigémino y los nervios espinales, por lo que varían en calibre y grado de mielinización.

Los nervios cutáneos poseen fibras motoras y sensitivas, sin embargo la mayoría de estas fibras hacen parte del sistema eferente somático, las cuales poseen una variedad de mecanorreceptores o corpúsculos, que responden a diferentes estímulos. Encontramos corpúsculos de Krause, localizados en la hipodermis y los cuales registran la sensación de frío, los corpúsculos de Meissner que son responsables del tacto, los de Paccini que se activan frente a la presión mecánica y a las vibraciones, los corpúsculos de Merckel que responden a las vibraciones de baja frecuencia y por último los de Ruffini que perciben los cambios de temperaturas asociados al calor (Palastanga et al., 2010); convirtiendo la piel en un órgano altamente sensitivo.

Las glándulas presentes en la piel son las sebáceas y las sudoríparas (Fig. 4). Las glándulas sebáceas tienen como función producir y excretar una sustancia acuosa llamada sebo compuesta principalmente de ácidos grasos, y que tiene como objetivo lubricar y mantener flexible la epidermis y el pelo. Estructuralmente son simples, piriformes, ramificadas o compuestas, se originan de la vaina externa de la raíz del folículo piloso, en donde también se desemboca su conducto a nivel del estrato lucido.

Figura 4. Estructura de las glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas.



Fuente: Docplayer (2015)

Según Banks (1996) las glándulas sudoríparas son tubulares alargadas y no ramificadas, poseen un epitelio cubico simple que se transforma en la porción excretora de la glándula, la cual desemboca en la cresta epidérmica (ecrina) o en el folículo piloso (apocrina), su excreción al exterior se da por medio de canículos ubicados en el citoplasma de las células o entre células vecinas, esta producción de sudor tiene como objetivo la termorregulación (Citado por Ardila et al., 2007). Sin embargo los conejos no poseen glándulas sudoríparas lo que los hace sensibles a temperaturas altas, dándose su termorregulación por medio de la convección, radiación, evaporación o dispersión del calor.

Inmunológicamente la piel es la primera barrera de defensa contra agentes físicos, químicos y microbiológicos. Según Daynes et al., (1985) los queratinocitos, células epiteliales y fibroblastos son la base de la respuesta inmunitaria, puesto que poseen la capacidad de producir citocinas pro inflamatorias (citado por Castrillón et al., 2008; Corredor et. al., 2013), mientras que los linfocitos T están dispersos en la dermis (CD8+), y alrededor de los vasos (CD4+) realizando inmunovigilancia y garantizando que no haya reacciones contra auto antígenos que conlleven a daño tisular, los macrófagos en este caso no solo sintetizan citocinas y mediadores inflamatorios derivados de ácido

araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) sino que también aportan factores de crecimiento en la reparación tisular (Castrillon et al., 2008).

1.4. CURACION DE HERIDAS Y CICATRIZACION

Una lesión o herida en la piel que altere la continuidad de la superficie cutánea, desencadenara el mecanismo de reparación tisular. Adam y Singer (1999) aseguran que la cicatrización es un proceso dinámico que combina eventos físicos, químicos y celulares, los cuales llevan a la restauración del tejido lesionado. Sin embargo esto mecanismos no han sido comprendidos totalmente, puesto que el proceso involucra interacciones complejas entre varios tipos de células y sus mediadores (Fossum, 2007), siendo los más importantes las citocinas y los factores de crecimiento.

Las citocinas son polipéptidos y glicoproteínas extracelulares hidrosolubles, producidas por diferentes tipos de células, principalmente por las del sistema inmune. Sommer y White (2010) aseguran que estas actúan por medio de dos mecanismos: el paracrino en donde al ser liberadas ejercen acción sobre células vecinas y el autocrino actuando la citocina sobre la misma célula que la produjo (citado por Oliveira et al., 2011, p.1). Su función es regular el dinamismo de las células inmunes, mediando la diferenciación, proliferación, y conducción de las mismas hacia la lesión, además influyen en la producción, activación, secreción y modulación de otras citocinas que afectan la respuesta inflamatoria, ya sea aumentándola (citocinas proinflamatorias) o disminuyéndola (citocinas antiinflamatorias). La adecuada secreción de estas, permite una buena curación y cicatrización de una herida, mientras cualquier desbalance produce una inestabilidad hemostática. Dentro de las citocinas inflamatorias encontramos las interleucinas 1 (IL - 1), 2 (IL - 2), 6 (IL - 6), 7 (IL - 7), 8 (IL - 8), y el factor de necrosis tumoral (TNF), mientras en las antiinflamatorias tenemos las interleucinas 4 (IL - 4), 10 (IL - 10), 13 (IL - 13) y el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β).

Por otro lado los factores de crecimiento, se definen por Murakami (2008) como “señales bioquímicas capaces de modificar las respuestas de las células del organismo”. Son

péptidos cuya síntesis depende de receptores de membrana específicos, sin embargo estos son sintetizados en forma de precursor, siendo liberados de forma activa por medio de un proceso de proteólisis. Su principal función es intervenir en el crecimiento y diferenciación celular y mediar los procesos de reparación y regeneración tisular. Su mecanismo de acción es paracrino y autocrino, e inicia con la unión al receptor específico presente en la membrana celular, que activa segundos mensajeros en donde interviene la proteína tirosinaquinasa.

Entre los tipos de células productoras, se encuentran los fibroblastos, osteoblastos, leucocitos (Macrófagos), células endoteliales y las plaquetas en las cuales se acumulan en forma de gránulos. Los principales factores son el Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento endotelial (EGF), Factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF- α , TGF- β), Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros (Murakami, 2008).

La complejidad de la curación de las heridas está dada por la cantidad de células y procesos que se activan y se superponen en el tiempo, por lo que, en la literatura estos, son divididos en tres fases, la fase inflamatoria, fase proliferativa y fase de remodelación (Fig. 5). Cuando se produce la lesión, la exposición al medio activa la inflamación, que posteriormente lleva a la formación del tejido de granulación, proliferación y migración celular (proliferativa), por último, se da el depósito de la matriz extracelular (MEC), remodelación tisular, y contracción de la herida (remodelación).

Figura 5. Proceso de cicatrización en el tiempo



Fuente: Robbins y Cotran (2009).

1.5. FASES DE LA CICATRIZACION

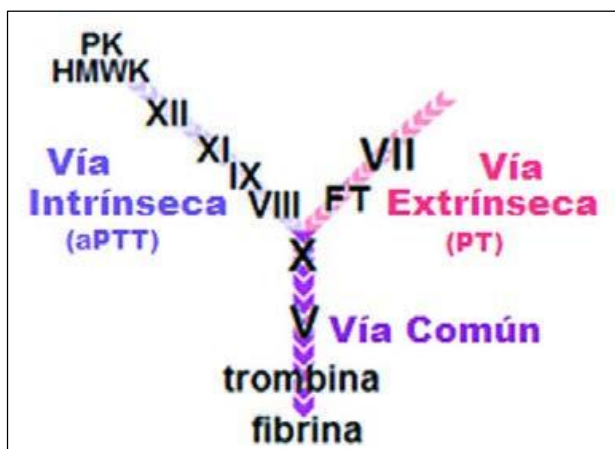
Una vez ocurre una lesión se origina un daño vascular que lleva a la pérdida de sangre, lo que causa en el organismo el inicio de la hemostasia o conjunto de mecanismos fisiológicos que permiten circulación normal de la sangre por los vasos, produciéndose entonces una vasoconstricción mediada por mecanismos neurogenos y secreción de endotelina (un potente vasoconstrictor), sin embargo esto es transitorio y se produciría una hemorragia si no se activara el sistema de coagulación (Robbins & Cotran, 2008).

La cascada de coagulación fue descrita en 1964 por Davie y Ratnoff, como dos secuencias de reacciones lineales e independientes entre sí, llamadas vía extrínseca y vía intrínseca que convergen en una vía común con la activación del factor X (Fig. 6), el cual permite la formación del coagulo (Gómez et al., 2012). Estos factores al activarse actúan como cofactores por medio de la enzima serinoproteasa, que activa en forma de cadena los demás factores de coagulación.

La vía intrínseca se inicia en la propia sangre, mientras la vía extrínseca se activa en presencia de traumatismos, Al quedar expuesto el Factor Von Willebrand (VwF) de la MEC del epitelio, se da la adhesión plaquetaria y su posterior activación que permite un

cambio morfológico de las mismas, además se produce secreción de tromboxanos (TXA₂), que generan reclutamiento de más plaquetas creando un tampón hemostático. El factor III (tromboplastina) también queda expuesto, y al entrar en contacto con el factor VII circulante, activa el Factor X que interactúa con el factor V, y convierte protrombina en trombina, cuya función es transformar el fibrinógeno circulante en fibrina, el cual se adhiere a las plaquetas en el lugar de la lesión para formar una matriz. De forma simultánea se producen prostaciclina, antitrombina III, proteína C y activador del plasminógeno, los cuales regulan este proceso (Ramírez, 2010).

Figura 6. Modelo clásico de la cascada de coagulación.



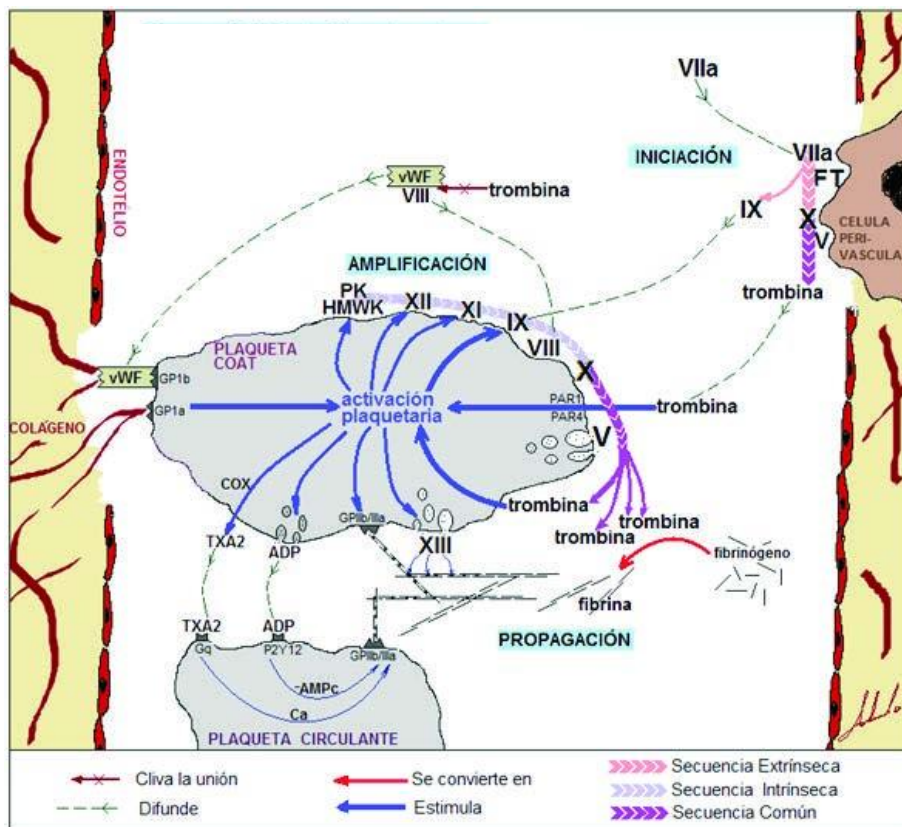
Fuente: Alvarado (2013).

Sin embargo, un nuevo modelo celular de la coagulación ha sido desarrollado por Hoffman (2003), en el cual se consideran como elementos esenciales las células y su superficie en la dirección del proceso de formación del coágulo, dividiéndose en tres fases que ocurren simultáneamente en diferentes células, determinadas como iniciación, amplificación y propagación (Fig. 7)

La iniciación se origina al momento en que se produce el daño vascular, desarrollándose de la misma forma que la vía extrínseca, pero activando además el factor IX y produciendo pequeñas cantidades de trombina, la cual cumple objetivos de retroalimentación positiva, repitiéndose así el ciclo varias veces, además al unirse al complejo vxF/FVIII circulante, produce su separación y permite que el vWF medie la unión

de los receptores glicoproteicos de la membrana plaquetaria (GP1a, GP1b) y la matriz colágena expuesta. Al momento de alcanzarse el umbral de trombina, los receptores plaquetarios denominados Pars 1 y 2 producen un cambio de la superficie celular de las plaquetas, desarrollándose la vía intrínseca y común, que finalizan con la dextranulación de grandes cantidades de trombina, capaz de clivar los extremos del fibrinógeno para convertirlo en fibrina, por lo que se llama a esta etapa de amplificación, y por último se da la propagación en donde la plaqueta produce tromboxanos que al actuar con el adenosin difosfato (ADP), promueve cambios conformacionales de los receptores de plaquetas circulantes, estimulando la unión de estas a la fibrina en el lugar de la lesión.

Figura 7. Fisiología molecular y celular del modelo de la coagulación de Hoffman.



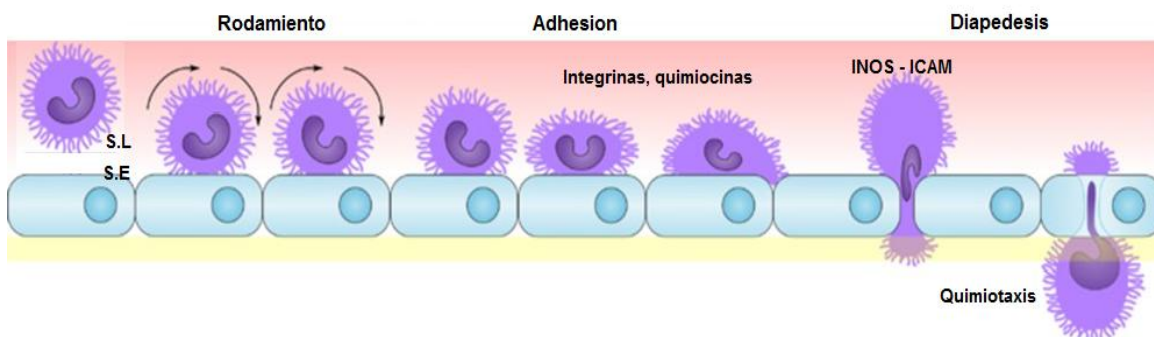
Fuente: Alvarado (2013).

1.5.1. Fase Inflamatoria. Mientras el coagulo se forma, la fase inflamatorio inicia por medio de un incremento en la permeabilidad vascular y quimiotaxis de células

circulantes, especialmente de células blancas, las cuales se reclutan, marginan y migran al tejido por medio de un proceso llamado diapédesis (Fig. 8), inducido por TGF- β , PDGF Interleucina 8, calicreína, metionina, fibrinopeptidos, sustancias liberadas por los mastocitos (TNF, histamina, leucotrienos) y el factor estimulante de colonias (Zavala et al., 2009), que promueve la maduración de células precursoras de glóbulos blancos de la médula ósea y su posterior liberación al torrente sanguíneo.

Al estar estos factores activos se da la expresión de la selectina E en el endotelio y la L en el leucocito, que al atraerse producen la marginación y rodamiento de la célula, posteriormente al activarse las integrinas por medio del factor activador plaquetario, se da la adhesión del glóbulo blanco al epitelio, para que posteriormente la síntesis de óxido nítrico inducible (iNOS) junto con la molécula de adhesión celular (ICAM-1), produzcan el paso de la célula al tejido. Fuera de los vasos, los fagocitos se desplazan hasta el foco de la infección donde hacen contacto con microorganismos y células muertas, amplificando la respuesta inflamatoria (Espinosa, 2006).

Figura 8. Diapédesis



Fuente: Grafik et al (2009)

Las células que llegan al sitio en mayor cantidad al inicio de esta respuesta son los neutrófilos que permanecen en promedio de 28 a 48 horas en la herida, estos previenen la infección eliminando microorganismos, detritus y tejido lesionado mediante la fagocitosis (Banerjee & Sen, 2015), proceso que se lleva a cabo por medio de la producción de metabolitos del ácido araquidónico, degranulación, secreción de enzimas

lisosomales y explosión respiratoria, por otro lado los neutrófilos son la principal fuente de citocinas proinflamatorias (Benavidez, 2013).

Una vez los neutrófilos amplifican la respuesta, los monocitos circulantes se transforman en macrófagos en el tejido lesionado dentro de las 48 a 72 horas permaneciendo allí días o semanas. Estos llevan a cabo el desbridamiento de la herida, por medio de la secreción de colagenasas que eliminan tejidos necróticos, bacterias y materiales extraños, sin embargo sufren un cambio fenotípico y pasan de comportarse como células inflamatorias a células reparadoras, secretando factores quimiotácticos y de crecimiento como el Factor de crecimiento transformador alfa y beta (TGF α y β), Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros, los cuales inducen angiogénesis y proliferación celular (fibroblastos) conformando así la matriz provisional, que produce plasminas para degradar la fibrina, y preparar el sitio de lesión para la remodelación tisular y síntesis de MEC madura (Ramírez, 2010). Según Fossum (2007) el proceso de cicatrización se ve muy deteriorado cuando la función de los macrófagos está disminuida.

1.5.2. Fase proliferativa. Se inicia aproximadamente a los 4 días de la lesión durando entre 15 a 20 días, esta fase cambia la matriz provisional por tejido de granulación, el cual se forma por medio de angiogénesis, reepitalización y fibroplasia (Zavala, 2009).

La angiogénesis o crecimiento de vasos y capilares es dada por la hipoxia creciente de la herida y diferentes factores de crecimiento liberados en el sitio (EGF; PDGF, TGF- β , VEGF), desarrollándose entonces la angiogénesis por medio de tres mecanismos: formación de red vascular nueva, anastomosis o unión de vasos preexistentes y acoplamiento de los vasos en la herida (Robbins, 2008). La célula epitelial involucrada en el proceso presenta cambios morfológicos formando pseudópodos citoplasmáticos y migrando hacia el lecho de la herida por medio de la liberación de metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-19) que degradan la membrana basal y eliminan matriz, una vez allí la célula endotelial prolifera y dirige la formación de los vasos que oxigenan

y nutren el tejido, Por último se da el reclutamiento de células periendoeliales, que estabilizan los vasos recién formados y conforman el vaso maduro.

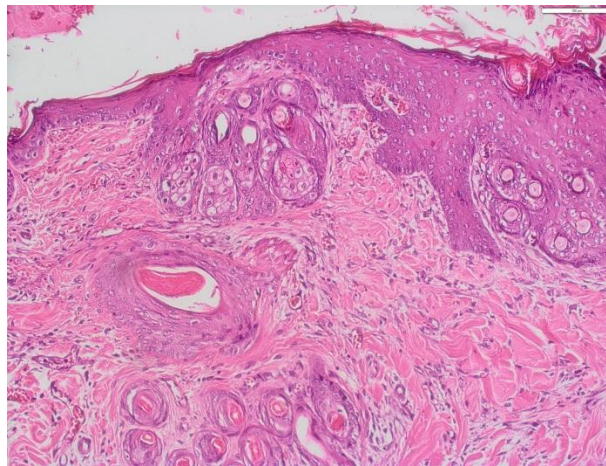
La migración y proliferación de fibroblastos (fibroplasia) es un proceso que inicia al mismo tiempo que la angiogénesis, siendo dependiente de citocinas y factores liberados por plaquetas y macrófagos, siendo importantes el PDGF, EGF, TNF- α , TGF, y la IL-4 secretada por los linfocitos T y fibroblastos. Estas células sintetizan una nueva matriz extracelular conformada principalmente por colágeno tipo I y III, fibronectina, glicoproteínas, glicosaminoglucanos (GAG) y proteoglucanos como el ácido hialurónico, condroitina sulfato, dermatan sulfato y, heparan sulfato (Senet, 2008).

Los fibroblastos ayudan en la formación de la matriz por medio de la liberación de las colagenasas o metaloproteinasas (Colagenasas IV, colagenasas intersticial, metaloproteinasa de la matriz unida a la membrana, y estromelisin), que degradan parte de la matriz provisional y mejoran el movimiento y la migración de las demás células al sitio de la herida. Los proteoglucanos y los GAG son enlazados estructuralmente, con el fin de que la unión dirija y regule las células, citoquinas, factores de crecimiento y otras proteínas solubles de la matriz (Benavidez, 2008)

La reepitelización de la herida es dada por la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos, proceso que se lleva a cabo debido a que la IL-1 los convierte en células hiperproliferativas. Al activarse las citoqueratinas 6 y 16, se da la pérdida de unión de las células epidérmicas entre sí, la de membrana basal y la dermis subyacente, permitiéndose el desplazamiento de los queratinocitos de los bordes de las heridas y remanentes celulares del folículo capilar del área afectada por la matriz provisional (colágeno I y V). Es necesario que se dé la degradación de la membrana basal, para facilitar la migración de las células epiteliales, proceso que se lleva a cabo por medio de las metaloproteinasas, siendo las más importantes la MMP-9 que degradan el colágeno tipo IV y la laminina, la MMP-1 que rompe las uniones del colágeno fibrilar. A medida que se da la migración se forma una estructura en forma de lengüeta, activándose la proliferación por medio de FGF-2, -7, -10 (factor de crecimiento fibroblástico) y el TGF-

β , produciendo múltiples capas a medida que se alejan del centro de la herida, por último se restablecen los substratos fundamentales, reconstituyéndose la membrana basal y reconstruyéndose la estratificación dérmica (Benavidez, 2008). Como se muestra en la figura 9, histológicamente se observa la planificación, alargamiento de los queratinocitos y pérdida de las uniones intercelulares, así como presencia de gran cantidad de vasos y fibroblastos.

Figura 9. Microfotografía de tejido de granulación.



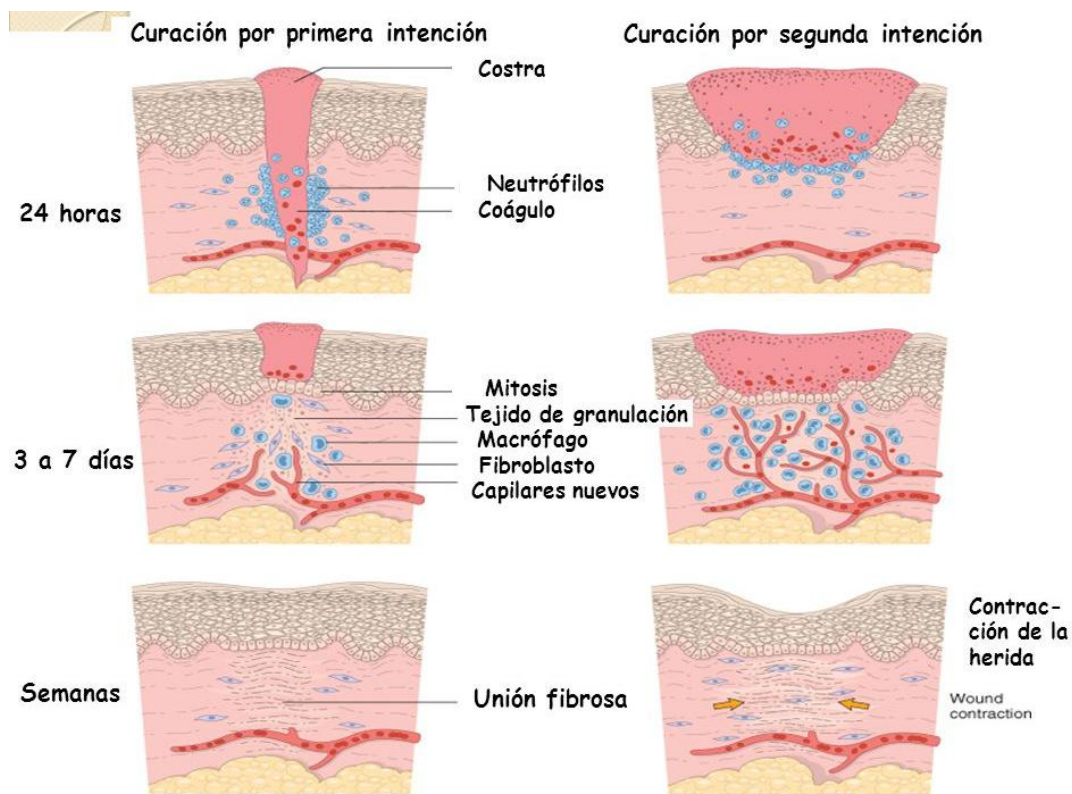
Fuente: Autor.

1.5.3. Fase de remodelación. En esta fase se da el depósito de la matriz permanente, y la recuperación total del tejido, puede durar semanas o meses. Una vez se forma el coagulo de fibrina, se remplaza por tejido de granulación rico en colágeno tipo III, y subsecuentemente por colágeno tipo I, que aumenta la fuerza tensil del tejido lesionado (Ramírez, 2010), posteriormente los fibroblastos que no mueren por apoptosis, se convierten en miofibroblastos, que produce uniones célula - célula y célula – matriz, al final la dermis recupera su composición total y alcanza una resistencia máxima del 70% comparada con la del tejido previo a la lesión.

Es importante resaltar que este proceso es influenciado no solo por el estado del animal, sino también por el tipo de herida y su curación (Fig. 10) la cual puede ser, por primera intención como en una herida quirúrgica o poco contaminada, en donde se realiza

acercamiento de los bordes por medio de sutura, disminuyéndose el espacio muerto existente y aumentando la superficie de contacto entre los bordes, y por segunda intención en donde no hay un cierre formal de la herida, siendo el espacio muerto de mayor tamaño, existiendo mayor probabilidad de infección y por ende mayor respuesta inflamatoria (Robbins & Cotran, 2009).

Figura 10. Cicatrización por Primera y segunda intención



Fuente: Robbins y Cotran (2009)

1.6. SUTURAS

1.6.1. Generalidades. La sutura tiene como objetivo sostener, posicionar, y brindar apoyo a los bordes de una herida, facilitando el proceso cicatricial. Para que este propósito se cumpla, el cirujano en el cierre de una herida traumática o quirúrgica, debe tener en cuenta la adecuada obliteración del espacio muerto, la equitativa distribución de la tensión a lo largo de las líneas de sutura, el mantenimiento de una fuerza tensil, y la

apropiada aproximación y eversión de la porción epitelial. A pesar del continuo desarrollo de los materiales de sutura, las agujas quirúrgicas, y la implementación de nuevos métodos de cierre como lo son los adhesivos tisulares y las grapas absorbibles y no absorbibles (Hochberg et al., 2009), no se ha establecido ninguna técnica de sutura optima, ni se ha determinado que biomateriales son los más apropiados para realizar un cierre con suficientes garantías que disminuyan la incidencia de dehiscencias, y la reacción tisular que genera el organismos hacia el cuerpo extraño (Fossum. 2009), sin embargo Kudur et al. (2009) describe el fácil manejo, la baja Inducción de reacción tisular, la alta resistencia a la tracción, la esterilidad, y propiedades no alergénicas, ni electrolíticas, así como económicas, como las características de la sutura ideal.

En la práctica el cirujano debe evaluar cada caso concreto, decidir si debe o no suturar una herida dependiendo del grado de contaminación, la cantidad de tejido necrótico, el sitio anatómico, la causa primaria que provoca la misma y elegir el material que ofrezca las mejores oportunidades de cicatrización y reduzca al mínimo la posibilidad de que se produzcan infecciones. Obviamente las preferencias personales del cirujano juegan un papel fundamental en la elección del material de síntesis, sin embargo esta elección es dependiente de las propiedades y características de la misma, el tiempo de cicatrización del tejido, el tipo de tejido y las circunstancias del propio paciente.

1.6.2 Clasificación y Propiedades. Las suturas pueden clasificarse como naturales o sintéticas dependiendo del material del que están hechas, como absorbibles o no absorbibles, y como monofilamentos o multifilamentos haciendo referencia al número de hebras que la componen. Por otro lado las suturas poseen propiedades que deben ser evaluadas, ya que estas cambian de un material a otro. Dentro de estas encontramos (Hochberg et al., 2009):

1.6.2.1 Fuerza tensil: es la medición de fuerza, en libras, que la sutura resiste antes de romperse.

1.6.2.2 Absorción tisular: hace referencia a la sutura que sufre degradación y absorción en el tejido el cual puede ser rápido o lento; el material que produce resistencia a estos procesos y mantiene su fuerza tensil es definida como no absorbible.

1.6.2.3 Coeficiente de fricción: pertenece a la facilidad con que una sutura pasa a través del tejido.

1.6.2.4 Manejo: depende de factores como la elasticidad, plasticidad y memoria (capacidad para mantenerse de forma lineal).

1.6.2.5 Capilaridad: Describe la capacidad de una sutura para transportar líquidos y microorganismos a lo largo del hilo de sutura.

1.6.2.6 Reacción tisular: Todos los materiales de sutura son ajenos al tejido por lo que provocan reacciones de tipo inflamatorio, el cual incrementa la posibilidad de infección.

Entre los materiales que más se usan actualmente tenemos suturas como polyglactina 910 (VICRYL®), polipropileno (PROLENE®), seda (PERMA-HAND®), nailon (ETHILON®), nailon para pesca, y no convencionales como grapas, suturas adhesivas y adhesivos tisulares sintéticos derivados del cianocrilato. Cada uno tiene indicaciones específicas, ventajas, desventajas y consideraciones especiales. Las suturas convencionales a diferencia de las nuevas alternativas proporcionan un cierre seguro garantizándose una adecuada fuerza tensil en la mayoría de los materiales existentes, sin embargo en estas el tiempo anestésico, la cantidad de material y la probabilidad de infecciones es mayor. (Arribas et. al., 2002). Por otro lado, en Medicina Veterinaria el alto costo de las suturas quirúrgicas en el mercado, ha llevado al uso de otros materiales como el nailon de pesca y etil-cianocrilatos, entre otros; para cierres de heridas traumáticas y quirúrgicas.

El prolene es una sutura monofilamento sintética no absorbible hecha de un esteroisomero cristalino isotónico de polipropileno, este es de fácil manejo, induce mínima respuesta inflamatoria, se acomoda fácilmente a la herida, posee alta memoria pero pobre seguridad de los nudos y baja elasticidad; sin embargo la fuerza tensil es mayor que la del nailon (Kudur et al., 2009). El nailon está hecho de una fibra polimérica de poliamida sintética, no absorbible que puede ser mono o multifilamento. Posee gran memoria pero poca seguridad de nudos y alta fuerza tensil siendo comúnmente utilizada en la capa cutánea para cierres posquirúrgicos (Hochberg et al., 2009), actualmente encontramos el uso de nailon quirúrgico y nailon para pesca en la práctica veterinaria, su diferencia se da en el procesamiento, la esterilidad, el costo.

Por otro lado encontramos las grapas que pueden ser absorbibles y no absorbibles, según Moy et al (1992) las grapas no absorbibles que están hechas de acero inoxidable, proveen la mayor fuerza tensil entre los diferentes materiales de sutura y baja reactividad del tejido, acercando los bordes de la herida sin estrangulación de la misma, evitando la isquemia y favoreciendo la cicatrización (citado por Hochberg et al., 2009), además de disminuir las posibilidades de infección en el tejido, puesto que no penetra la piel por completo (arribas et al., 2002).

El cianoacrilato es una resina acrílica líquida incolora y de baja viscosidad, que polimeriza formando enlaces o cadenas largas y fuertes en presencia de agua, y fue usado por primera vez como adhesivo tisular en 1951 (Gonzales, 2012). Encontramos cianoacrilatos de cadena corta como el Metil ($R=CH_3$), Etil ($R=C_2H_5$) y de cadena larga como el Butil ($R=C_4H_9$) y el Octil ($R=C_8H_{17}$); la toxicidad está relacionada con la velocidad de degradación y el tamaño de la cadena, por lo que los adhesivos de cadena larga que según Reyes et. al. (2010) carecen de toxicidad, son de elección en la práctica clínica de Medicina Humana y Veterinaria. Sin embargo el metil y etil cianoacrilato han sido usados en diferentes estudios que evalúan su biocompatibilidad (capacidad de un material para actuar con una respuesta adecuada del medio biológico en el cual es utilizado), eficacia, citotoxicidad y practicidad. Cabe resaltar que también se han atribuido

propiedades bacteriostáticas, y buenos resultados frente a la respuesta inflamatoria y cierre de heridas en superficie avascular y las mucosas (Vásquez et. al., 2012)

2. FORMULACION DEL PROBLEMA

La cicatrización es un proceso dinámico que combina diferentes eventos físicos, químicos y celulares con el fin de restaurar un tejido lesionado o sustituirlo por colágeno. El médico veterinario debe conocer los mecanismos fisiológicos involucrados en la reparación tisular, así como las propiedades, ventajas y desventajas económicas, biológicas y de manejo de las suturas usadas en el cierre de una herida. Aplicar una buena técnica quirúrgica y escoger el material para suturar más conveniente, puede hacer la diferencia entre una buena o mala regeneración del tejido. En la actualidad en contraste a las suturas quirúrgicas el uso de alternativas experimentales como lo son el nailon de pesca, el etil-cianocrilato, entre otros, se ha vuelto bastante común, sin embargo, sus propiedades, eficacia, la reacción inflamatoria producida localmente y el aporte que debe proporcionar a la herida, no han sido completamente definidos en la práctica clínica de especies menores en Medicina Veterinaria.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Evaluar histopatológica e histomorfométricamente materiales de sutura como polipropileno (Prolene®), poliamida (Nailon de pesca), octil-cianoacrilato (Dermabond®), etil-cianoacrilato (Superbonder®) y grapas quirúrgicas en piel de conejos Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la resolución y cicatrización de heridas polipropileno (Prolene®), poliamida (Nailon de pesca), octil-cianoacrilato (Dermabond®), etil-cianoacrilato (Superbonder®) y grapas quirúrgicas en piel de conejos.
- Caracterizar histopatológicamente las heridas y el proceso de cicatrización en piel utilizando diferentes materiales de sutura.
- Realizar análisis histomorfométricos de los diferentes materiales de suturas evaluados, con la finalidad de obtener resultados cuantitativos que evidencien resultados significativos.
- Evaluar macroscópicamente diferentes reacciones inflamatorias que se generan en piel, al utilizar polipropileno (Prolene®), poliamida (Nailon de pesca), octil-cianoacrilato (Dermabond®), etil-cianoacrilato (Superbonder®) y grapas quirúrgicas.

4. METODOLOGIA

4.1 UBICACIÓN

El trabajo se realizó en la Granja “Las Brisas” y el quirófano de la Clínica de Pequeños Animales (CPA) de la Universidad del Tolima, ubicadas en el municipio de Ibagué, departamento del Tolima a una altura de 1.285 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m) con temperatura promedio de 26°C y una precipitación anual de 1.200 a 1.400 mm.

4.2 POBLACION MUESTRAL

Se utilizaron 9 conejos machos de raza Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*) adultos jóvenes con un peso medio de 2,5 a 3 kilogramos de peso vivo, clínicamente sanos, lo cuales se adquirieron de la producción Cunicola de la Granja “Las Brisas” propiedad de la Universidad del Tolima, lugar en donde se establecieron los animales durante el desarrollo del proyecto de investigación. Los procedimientos y el aval para el estudio realizado fueron aceptados mediante el acta N° 31 convocatoria 010-2014 por el comité de Bioética de la Oficina Central de investigaciones de la Universidad del Tolima.

4.3 MANEJO

Los animales objeto de estudio fueron mantenidos en jaulas con dimensiones de 1 metro de largo x 40 cm de ancho y 50 cm de fondo. Los individuos estuvieron a temperatura ambiente, alimentándose con concentrado comercial una vez al día, recibiendo un total de ciento diez gramos (110 gr) de concentrado diario, el agua fue administrada “ad libitum” con un mecanismo de suministro automático. Los animales experimentales estuvieron expuestos a un periodo de observación de 30 días, tiempo en el cual fueron evaluados clínicamente, para verificar que estuvieran sanos.

Durante el desarrollo del proyecto cuatro animales que no habían sido intervenidos quirúrgicamente presentaron alopecia en la porción distal de una y/o ambas orejas, instaurándose tratamiento preventivo para sarna con Ivermectina a posología de 0,03 mg/ kg, aplicándose dos dosis con 30 días de diferencia.

4.4 DISEÑO Y PERIODO EXPERIMENTAL

4.4.1 Tratamientos. Los animales fueron divididos en tres grupos experimentales, cada uno con tres animales, en los cuales se realizaron dos tratamientos (Tabla 4). Cada uno de los animales objeto de estudio sometido a procedimientos quirúrgicos, se le fueron realizadas dos incisiones cutáneas nivel del dorso cada una con 5 cm de longitud (figura 12), las cuales posteriormente eran suturadas con dos de los grupos tratamientos elegidos, quedando tres animales con dos tratamientos diferentes. Los tratamientos instaurados están descritos a continuación:

Tabla 4. Grupos experimentales.

Grupos
Grupo 1: Control negativo (herida abierta)
Grupo 2: Poliamida (Nailon de pesca)
Grupo 3: Polipropileno (Prolene®)
Grupo 4: Etil-cianocrilato (Superbonder®)
Grupo 5: Octil-cianocrilato (Dermabond®)
Grupo 6: Grapas quirúrgicas

4.4.2 Procedimiento quirúrgico. Los procedimientos quirúrgicos fueron desarrollados en la Clínica de Pequeños Animales de la Universidad del Tolima, llevándose a cabo por día un grupo experimental. Los animales fueron divididos en tres grupos al azar de tres conejos cada uno, cada conejo recibió dos tratamientos. En el quirófano cada animal recibió un protocolo de pre-medicación con: Cefalexina a 25 mg/ kg/ IM (Rilexine® 150, Virvac Colombia LTDA) y Meloxicam a 0.2 mg/kg/IM (Melodol® 0,5%, Chalver Colombia

S.A), se realizó la tricotomía amplia del dorso desde la última vértebra cervical (C7) hasta la cresta iliaca (Figura 11) y se procedió a la anestesia, la cual fue inducida con Clorhidrato de Xilacina a 2,5 mg/kg/IV (Xilacina® 2%, ERMA S.A, Colombia) y Ketamina a 10 mg/kg/IV (Ketamina 50®, Holliday- Scott). Una vez posicionado en la mesa quirúrgica, el paciente fue embrocado e infiltrado con 2 ml de lidocaína para obtener un bloqueo anestésico local. Se realizaron dos incisiones epidérmicas de 5 cm de longitud en el dorso.

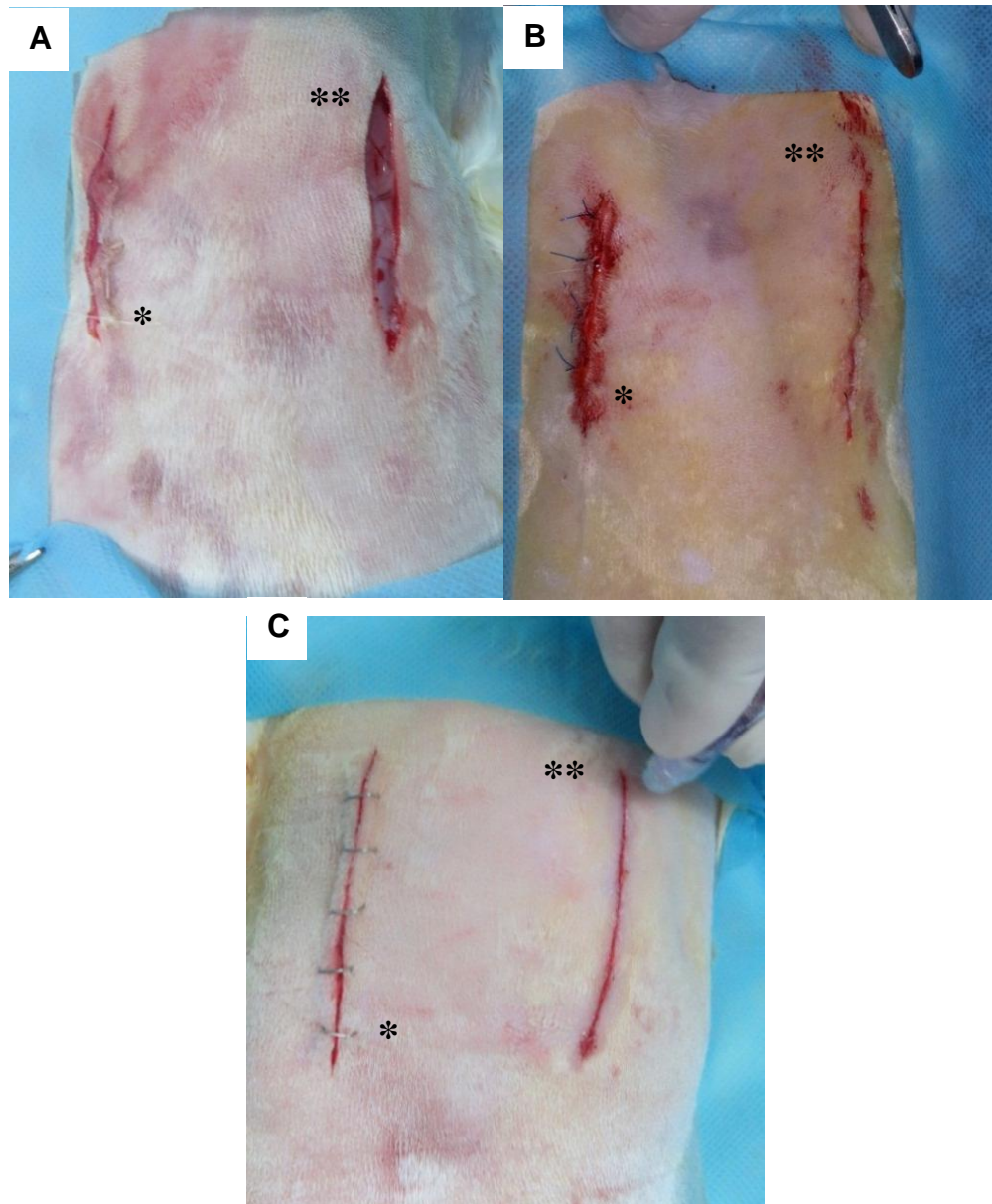
Figura 11. Pre anestesia y tricotomía del animal.



Fuente: Autor

Mientras el animal alcanzaba el plano anestésico adecuado se efectuó monitoreo constante del mismo. Una vez ingresado el paciente a la sala de cirugía y una vez posicionado en la mesa quirúrgica, se realizó el embrocado del dorso, el cirujano junto con el auxiliar definía la longitud de la herida quirúrgica (5 cm) y el sitio de las dos incisiones con ayuda de un paquímetro (calibrador pie de rey), se realizó el bloqueo local del área a ser intervenida con 2 ml de lidocaína (lidocaína 2%), y posteriormente se realizaron los cortes con el bisturí de dermis y epidermis del paciente. Por último se llevó a cabo el cierre de la herida con la sutura dispuesta en cada tratamiento en cada grupo experimental a excepción del control negativo en donde se dio cierre por segunda intención (Figura 12)

Figura 12. Grupos experimentales. **(A)** Nailon de pesca (*) y Control negativo (**). **(B)** Prolene® (*) y Superbonder® (**). **(C)** Dermabond® (*) y Grapas quirúrgicas (**).



Fuente: Autor

Al finalizar cada uno de los procedimientos, los conejos fueron llevados al área de recuperación y luego se transportaron de nuevo a las instalaciones de la granja las brisas, para continuar con las valoraciones posquirúrgicas hasta completar los tiempos de

evaluación. Inmediatamente después se cubrieron con chalecos de tela para prevenir autolesiones y alteración del proceso inflamatorio.

4.4.3 Biopsia. Los animales fueron llevados a la clínica de pequeños animales de la UT para la toma de biopsia de piel (Fig. 13) los días 3, 7, 15 y 21 posquirúrgico, en cada uno de los tiempos de evaluación, los animales eran pesados y evaluados clínicamente, antes de realizar el procedimiento de toma de biopsias. Ocasionalmente fue necesario realizar la tricotomía de regiones de la herida en donde el pelo había crecido, con el fin de facilitar la toma de la muestra. Posteriormente se administró el protocolo anestésico descrito anteriormente y se realizó infiltración de la zona de la biopsia con lidocaína (lidocaína 2%), luego con un punch (Punch retráctil®) se obtuvo una muestra del tejido epidermal de 8 mm de diámetro, el cual se depositó en frascos previamente cargados con formol al 10% para su conservación. Las biopsias fueron procesadas en el Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad del Tolima, en donde se deshidrataron, se incluyeron en parafina y se realizaron los cortes histológicos de 4 µm de grosor, los cuales fueron colocados en portaobjetos cargados eléctricamente para ser teñidos con Hematoxilina – Eosina.

Figura 13. Toma de la biopsia de piel con Punch® retráctil.



Fuente: Autor

4.5 RECUPERACIÓN DE LOS ANIMALES

Al término del procedimiento experimental, los animales se mantuvieron en jaulas durante un periodo mayor a 15 días mientras se dio la recuperación total de la herida.

4.6 COMPARATIVA EVALUACIÓN MACROSCOPICA.

Durante todo el periodo experimental, tanto en la estancia de reposo como en los procedimientos quirúrgicos se evaluaron los parámetros característicos de la reacción inflamatoria, descritos por Silva y Col en el 2006.

4.6.1 Reacción Inflamatoria Local: determinada por la observación directa realizada, en donde se consideraron cambios de coloración alrededor del sitio de la herida, aumento de volumen y temperatura, presencia de dolor o exudado. Se clasificó cuantitativamente de la siguiente manera:

4.6.1.1 Ausente (0): Ausencia de cambio en la coloración de la piel, de aumento de volumen y de exudado en torno a la herida quirúrgica.

4.6.1.2 Mínima (1): Leve eritema y edema en la zona de la herida quirúrgica.

4.6.1.3 Moderada (2): Presencia de eritema y edema notorio en la Herida.

4.6.1.4 Severa (3): Evidentes signos de inflamación, como eritema o enrojecimiento, edema, exudado, y dolor a la palpación.

4.7 HISTOMORFOMETRIA

Una vez procesados los tejidos de forma rutinaria para histología en H&E, las muestras obtenidas, fueron evaluadas histomorfométricamente. La técnica usada se basó en el análisis cuantitativo de las células inflamatorias presentes en la piel. Para ello se

fotografiaron 100 campos de cada una de las placas histológicas con una cámara digital (AxioCam ERc5s), adaptada a un microscopio óptico de luz (Carl Zeiss Primo Star iLED fabricado en Alemania), las imágenes obtenidas fueron observadas y analizadas usando el programa Motic images plus 2.0. Se determinó el número mínimo de campos representativos teniendo en cuenta la metodología estandarizada por Moro et al. (2003), y descrita por Williams en 1997. Posteriormente se realizó un conteo diferencial de células inflamatorias así: polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos teniendo en cuenta todos los campos de cada biopsia en cada tratamiento. Los datos obtenidos fueron procesados y analizados estadísticamente.

4.8 ANALISIS ESTADISTICO

Los valores medios y desviaciones estándar se calcularon en los cuatro tiempos de muestreo, se realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. La presencia de células inflamatorias de los grupos experimentales para los tiempos de biopsia establecidos fue comparada mediante el uso de la prueba de Kruskal–Wallis, y a las variables que mostraron diferencia significativa posteriormente se les realizó test de comparación múltiple de Dunn.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software estadístico GraphPad Prism versión 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos para todas las comparaciones

5 RESULTADOS

5.1 EVALUACIÓN MACROSCÓPICA

Se determinó en la evaluación macroscópica local que el octil-cianocrilato (Dermabond®), poliamida (Nailon de pesca), etil-cianocrilato (Superbonder®) y las Grapas quirúrgicas presentaron parámetros inflamatorios mínimos con leve eritema y edema (1), mientras que en las heridas suturadas con polipropileno (Prolene®) estos signos fueron más notorios, clasificándose como moderada (2), al igual que en el grupo Control (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación macroscópica de la respuesta inflamatoria local.

Grupos	Biopsia 1	Biopsia 2	Biopsia 3	Biopsia 4
Grupo 1: Control negativo	2	2	2	1
Grupo 2: Poliamida (Nailon de pesca)	1	1	1	0
Grupo 3: polipropileno (Prolene®)	2	2	2	1
Grupo 4: etil-cianocrilato (Superbonder®)	1	1	1	1
Grupo 5: octil-cianocrilato (Dermabond®)	1	1	1	0
Grupo 6: Grapas quirúrgicas	1	1	0	0

Nota: Biopsia 1 (día 3), Biopsia 2 (día 7), Biopsia 3 (día 14), Biopsia 4 (día 21).

5.2 EVALUACION HISTOLÓGICA DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

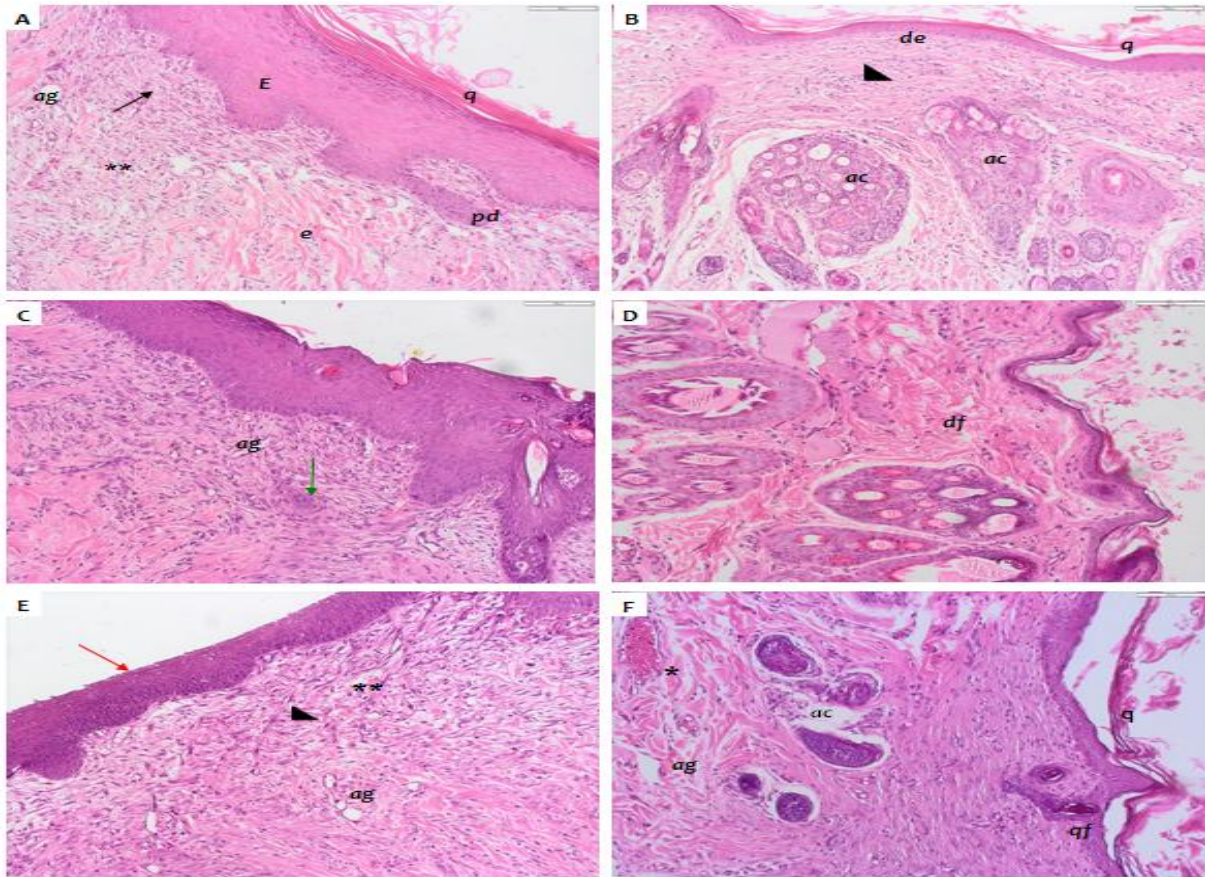
Al día 3 se evidenció la presencia del coagulo compuesto característicamente por células sanguíneas tanto leucocitos como hematíes en una matriz moderada de

fibrina polimerizada al igual que angiogénesis en todos los grupos experimentales. Además, se observó edema dérmico marcado en los animales tratados con polipropileno (Prolene®) y en menor grado en los animales tratados con etil-cianocrilato (Superbonder®).

Al comparar histológicamente las suturas monofilamento al día 7 post quirúrgico, la dermis presento en ambos tratamientos (prolene® y nylon de pesca) abundante celularidad compuesta de leucocitos mono y polimorfonucleares, vasos sanguíneos (arteriolas y vénulas) y escasos fibroblastos (tejido de granulación), así como edema y fibras colágenas que tienden a formar una matriz con haces desorganizados en la zona de reparación (Fig. 14A-C), sin embargo las fibras colágenas observadas fueron más finas en las incisiones suturadas con nylon de pesca (Fig. 14C), en donde también se encontró hemorragia. En el grupo control se observaron las características descritas anteriormente, pero con edema más acentuado, abundante presencia de células inflamatorias principalmente de tipo PMN entre las fibras colágenas y re-epitelización sin presencia de estrato corneo (Fig. 14E).

Al día 14 post quirúrgico los grupos prolene® y nylon de pesca presentaron hiperplasia epitelial acentuada, hiperqueratosis ortoqueratocica y haces de fibras colágenas dérmicas sin organización, siendo que la respuesta inflamatoria celular de mononucleares estuvo presente principalmente en heridas aproximadas con nylon de pesca. Al día 21 posquirúrgico se destaca la presencia de abundantes anexos cutáneos y organización de haces de fibras colágenas paralelas a la epidermis en ambos grupos experimentales, observándose mayor cantidad de fibroblastos en el nylon de pesca, en donde también se encontró algunos mononucleares y fibras de colágeno maduro desorganizadas y fragmentadas, así como epitelio fino recubierto de un estrato corneo laminar y restos de pelos. Por otro lado, en el grupo Prolene® se evidencia una línea dermoepidérmica homogénea. En el control se resalta la presencia de congestión vascular y angiogénesis, se observa re-epitelización y fibras colágenas finas y paralelas al epitelio en la dermis, además se presentó algo de edema y queratosis folicular (Fig. 14F).

Figura 14. Análisis Histológico de piel de conejos de los grupos Prolene, Nailon y Control en dos tiempos de muestreo.



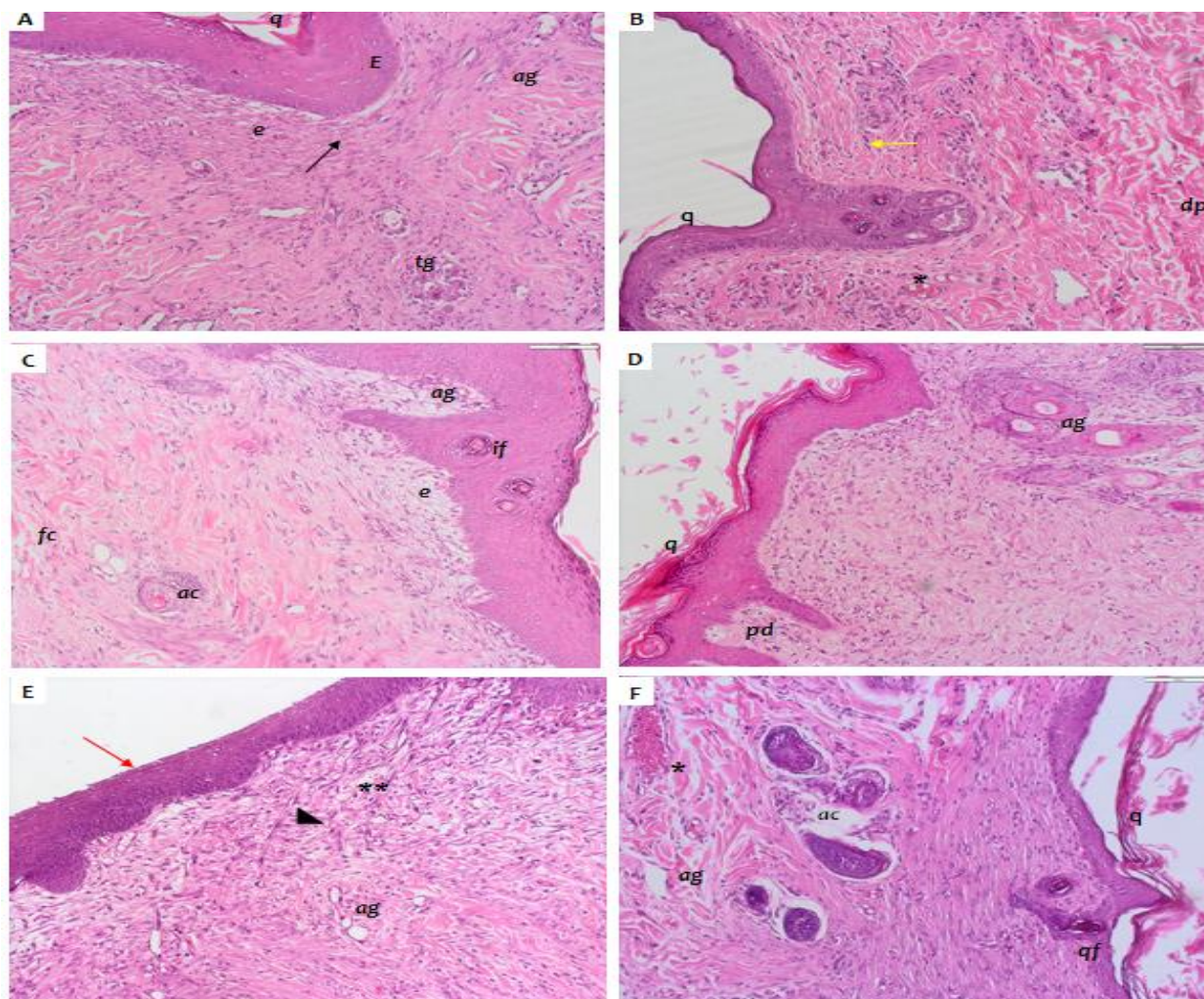
Secciones histológicas representativas (20X), marcadas con H&E, provenientes de piel de conejos del grupo Prolene® (A, B), Nailon de pesca (C, D) y Control (E, F); 7 y 21 días pos cirugía respectivamente. En (A) y (C) se observa re-epitelización completa (E), con hiperplasia epitelial y queratina laminar mientras que en (E) existe pero sin presencia de estrato corneo (flecha Roja). En (B) y (F) organización dérmica con haces de fibras colágenas finas paralelas a la epidermis junto a moderada presencia de fibroblastos (punta de flecha), mientras que en (D) se destacan fibras de colágeno maduro desorganizadas y fragmentadas (*df*). En (F), se observa la presencia de congestión vascular, angiogénesis y queratosis folicular (*qf*). Células inflamatorias (**), angiogénesis (*ag*), matriz (flecha verde), congestión vascular (*), línea dermoepidérmica (*de*), queratina (*q*), papila dérmica (*pd*), edema dérmico (*e*), anexos cutáneos (*ac*).

Histológicamente al día 7 post quirúrgico, el grupo Dermabond® reveló la presencia de edema subepidérmico, angiogénesis y leucocitos en dermis (Fig.15A), es evidente la zona de aproximación de los bordes dermicos por la presencia de abundante tejido de

granulación así como la organización de finas fibras de colágeno paralelas al epitelio. En las incisiones aproximadas con Superbonder® (Fig. 15C) se observa acentuado edema en la unión dermoepidérmica, los espacios intercelulares son visibles y hay presencia escasa de leucocitos. En la dermis profunda se nota hialinización y fragmentación de fibras colágenas, el epitelio está hiperplásico y hay presencia de infundíbulos foliculares queratinizados. Al día 14 post quirúrgico en el grupo tratado con Dermabond® se observa en la dermis moderada inflamación multifocal con predominancia de macrófagos, siendo que en el grupo Superbonder® hay presencia abundante de folículos pilosos, haces de fibras colágenas desorganizadas, queratinización infundibular y acentuada presencia de células inflamatorias predominantemente polimorfonucleares neutrófilos.

Para la Biopsia 4 se observa organización de fibras colágenas paralelas al epitelio y entrecruzadas en la dermis profunda, así como congestión vascular, presencia moderada de fibroblastos y epitelio con escasa queratinización en el grupo Dermabond® (Fig.15B). En la Figura 15D se ve hiperqueratosis compacta y algo de edema intercelular entre queratinocitos y en dermis, hay abundante presencia de fibroblastos y las fibras colágenas se presentan desorganizadas y finas. Además se observa moderada presencia de vasos sanguíneos (arteriolas y vénulas) en la unión dermoepidérmica.

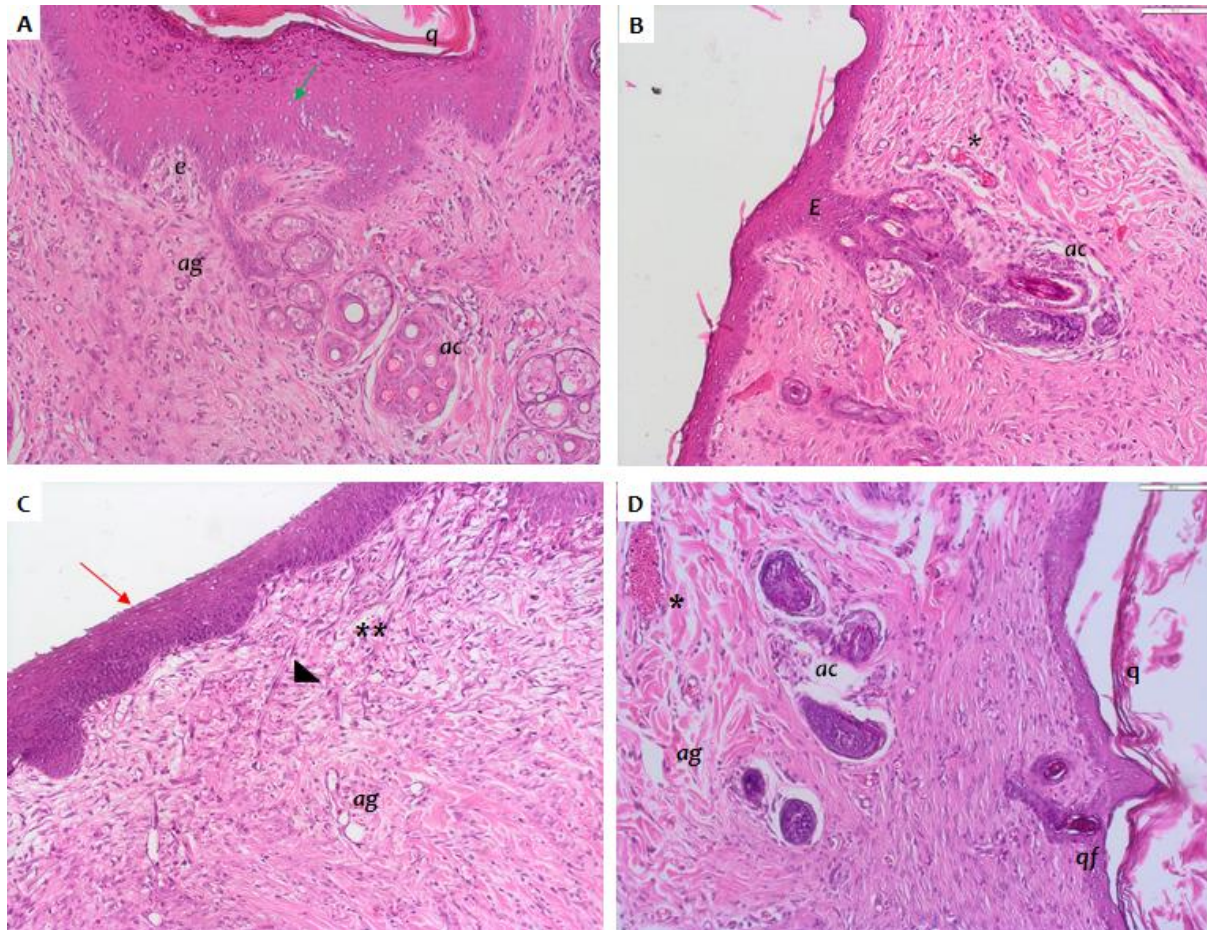
Figura 15. Análisis Histológico de piel de conejos de los grupos Dermabond®, Superbonder® y Control en dos tiempos de muestreo.



Secciones histológicas representativas (20X), marcadas con H&E, provenientes de piel de conejos del grupo Dermabond® (A, B), Superbonder® (C, D) y Control (E, F); 7 y 21 días pos cirugía respectivamente. En E hay presencia de hemorragia (*punta de flecha*), existe re-epitelización sin presencia de estrato corneo (*flecha Roja*). En (B) se observa organización de fibras colágenas paralelas al epitelio y entrecruzadas en la dermis profunda (*dp*), así como congestión vascular, presencia moderada de fibroblastos (*flecha amarilla*). En (D) se observa hiperqueratosis compacta y algo de edema intercelular entre queratinocitos. Fibras de colágeno (*flecha Negra*), queratosis folicular (*qf*), angiogénesis (*ne*), células inflamatorias (**), congestión vascular (*), queratina (*q*), epitelio (*E*), edema (*e*), tejido de granulación (*tg*), queratina (*q*), línea dermoepidérmica (*de*), papila dérmica (*pd*), fragmentación de fibras colágenas (*fc*), infundíbulos foliculares queratinizados (*if*), anexos cutáneos (*ac*).

En las incisiones aproximadas con grapas quirúrgicas en la biopsia 2 (Fig. 16A) se observa re-epitelización con hiperplasia y presencia de estrato corneo con queratina laminar, algunas células del estrato espinoso se ven balonizadas. Hay edema intercelular en la unión dermoepidérmica y en la dermis presencia de anexos cutáneos, angiogénesis y fibras colágenas finas dispuestas paralela y perpendicularmente al epitelio, acompañados de algunos leucocitos (tejido de granulación). En el grupo control (Fig.16E) se observa abundante celularidad y edema dérmico acentuado, presencia de hemorragia y angiogénesis. En el día 14 post quirúrgico para G6 se observa hiperplasia epidérmica con queratinización y celularidad acentuada de mononucleares en dermis. Para la biopsia 4 (21 días) en este grupo ya se observa piel con apariencia similar a la normal, con anexos cutáneos, epitelio estratificado, queratinizado y con fibras colágenas. Se observa moderada celularidad compuesta de fibroblastos e histiocitos y algunos vasos sanguíneos se encuentran congestionados; a diferencia del grupo control (Fig. 16D) en el cual se resalta la presencia de congestión vascular y angiogénesis y re-epitelización.

Figura 16. Análisis Histológico de piel de conejos de los grupos Grapas y Control en dos tiempos de muestreo.



Secciones histológicas representativas (20X), marcadas con H&E, provenientes de piel de conejos del grupo Grapas (A, B) y grupo Control (E, F); 7 y 21 días pos cirugía respectivamente nótese que existe re-epitelización sin presencia de estrato corneo (*flecha Roja*). En (B) se observa piel con apariencia similar a la normal, mientras en (F) se resalta la presencia de congestión vascular, angiogénesis y re-epitelización. Queratosis folicular (*qf*), hemorragia (*punta de flecha*), células balonizadas (*flecha verde*), angiogénesis (*ne*), células inflamatorias (**), congestión vascular (*), queratina (*q*), edema (*e*), tejido de granulación (*tg*), queratina (*q*), línea dermoepidérmica (*de*), papila dérmica (*pd*), edema dérmico (*e*), anexos cutáneos (*ac*).

5.3 EVALUACIÓN MORFOMÉTRICA DEL INFILTRADO INFLAMATORIO

En el conteo celular en tejido cicatricial los leucocitos al día 3 post quirúrgico fueron más bajos en las incisiones cerradas con etil-cianocrilato (Superbonder®), Grapas quirúrgicas

y octil-cianocrilato (Dermabond®) que en las suturadas con polipropileno (Prolene®) y poliamida (Nailon de pesca); el control presento la mayor cantidad de células y la reacción inflamatoria más alta en todo el estudio. Sin embargo al día 21 post quirúrgico el menor conteo de células inflamatoria se determinó en las incisiones cuya aproximación fue realizada con octil-cianocrilato (Dermabond®) y poliamida (Nailon de pesca) (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la reacción inflamatoria de cada tratamiento.

Día biopsi a	Células	G1		G2		G3		G4		G5		G6		Shapir o Wilk
		M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	
3	Leucocito s	204 4	2115	124 2	1120	155 7	660. 8	59 4	234. 4	91 6	140. 1	128 1	412. 7	NS
7	Leucocito s	781	173. 5	824	29.5 5	707	288. 1	68 4	34.1 2	78 6	212. 1	136 6	464. 3	NS
14	Leucocito s	724	173. 6	102 3	173. 6	872	498. 0	66 3	123. 3	90 6	327. 6	944	78.2 5	NS
21	Leucocito s	888	111. 9	465	176. 8	510	285. 8	65 3	33.7 1	43 7	390. 5	741	175. 2	NS

Nota. G1: Control (cicatrización por segunda intención); G2. Poliamida (nailon de pesca), G3: Polipropileno (Prolene®) G4: Etil-cianocrilato (Superbonder®); G5: Octil-cianocrilato (Dermabond®) y G6: Grapas quirúrgicas M: mediana, DS: desviación estándar, NS: No significativo.

Al día 3 post quirúrgico las incisiones cerradas con grapas quirúrgicas, etil-cianocrilato (Superbonder®) y polipropileno (Prolene®) evidenciaron un conteo de polimorfonucleares (PMN) por encima del 60%, asociadas a la fase inflamatoria de la cicatrización, sin embargo para los grupos sintetizados con octil-cianocrilato (Dermabond®) y poliamida (Nailon de pesca) se observó un conteo menor al 12% de PMN, y mayor al 97% de macrófagos (MN). Para el día 7 el porcentaje PMN se redujo, aumentándose el de MN en la mayoría de los grupos experimentales a excepción del grupo Superbonder®, los cuales mostraron persistencia de las células inflamatorias

primarias también al día 14 y 21 post quirúrgico (Fig. 17), y mayor cantidad de linfocitos en todas las biopsias. Para los grupos octil-cianocrilato (Dermabond®), polipropileno (Prolene®), grapas quirúrgicas y poliamida (nailon de pesca) la proporción PMN y MN se mantuvo en las dos biopsias siguientes, con conteo de MN por encima del 50 % (Tabla 7).

Al realizar el análisis estadístico comparativo entre los grupos, encontramos diferencias significativas ($P < 0,05$) al día 3, 7, 14 y 21 posquirúrgicos para diferentes células, estas diferencias fueron caracterizadas por medio del test de dunn en algunas de las variables (Tabla 8).

Tabla 7. Resultados de la estadística descriptiva asociada a las variables estudiadas.

Biopsia	células	G1	G2	G3	G4	G5	G6
		Mediana y DS	Mediana y DS	Mediana y DS	Mediana y DS	Mediana y DS	Mediana y DS
3 días	Neutr ó	1255 ± 1814	126 ± 516.9	977.0 ± 552.3	512.0 ± 239.6	26.00 ± 26	883.0 ± 261.3
	Macr ó	779.0 ± 312.1	1104 ± 609.1	566.0 ± 214.2	30.00 ± 15.95	893.0 ± 124.4	470.0 ± 182.0
	Linfo	15.00 ± 5.77	12.00 ± 2.57	25.00 ± 13.45	45.00 ± 14.01	8.00 ± 0.57	20.00 ± 13.23
	Neutr ó	25.00 ± 83.23	30.00 ± 45.35	122.0 ± 166.1	621.0 ± 25.54	32.00 ± 26.10	633.0 ± 209.2
7 días	Macr ó	704.0 ± 119.7	772.0 ± 57.62	624.0 ± 140.5	24.00 ± 8.73	716.0 ± 193.3	718.00 ± 257.0
	Linfo	5.00 ± 5.68	10.00 ± 2.08	12.00 ± 9.84	28.00 ± 7.23	8.00 ± 2.64	22.00 ± 4.35
	Neutr ó	43.00 ± 28.41	30.00 ± 5.50	141.0 ± 284.0	594.0 ± 118.1	70.0 ± 28.87	452.0 ± 75.92
	Macr ó	707.0 ± 166.0	991.0 ± 182.4	720.0 ± 220.3	51.00 ± 5.56	876.0 ± 325.1	475.0 ± 19.97

Nota. G1: Control (cicatrización por segunda intención); G2. Poliamida (nailon de pesca), G3: Polipropileno (Prolene®) G4: Etil-cianocrilato (Superbonder®); G5: Octil-cianocrilato

	Linfo	4.00 ± 1.52	13.00 ± 5.00	12.00 ± 11.85	31.00 ± 10.26	8.00 ± 1.52	20.00 ± 9.01
	Neutr ó	45.00 ± 30.89	7.00 ± 5.68	25.00 ± 113.0	586.0 ± 22.55	28.00 ± 44.98	230.0 ± 68.8
21 días	Macr ó	786 ± 95.19	444 ± 172.1	481 ± 168.4	42.00 ± 7.80	401 ± 342	481.0 ± 168.4
	Linfo	11.00 ± 8.54	6.00 ± 3.05	4.00 ± 5.77	41.00 ± 12.34	8.00 ± 3.60	13.00 ± 4.93

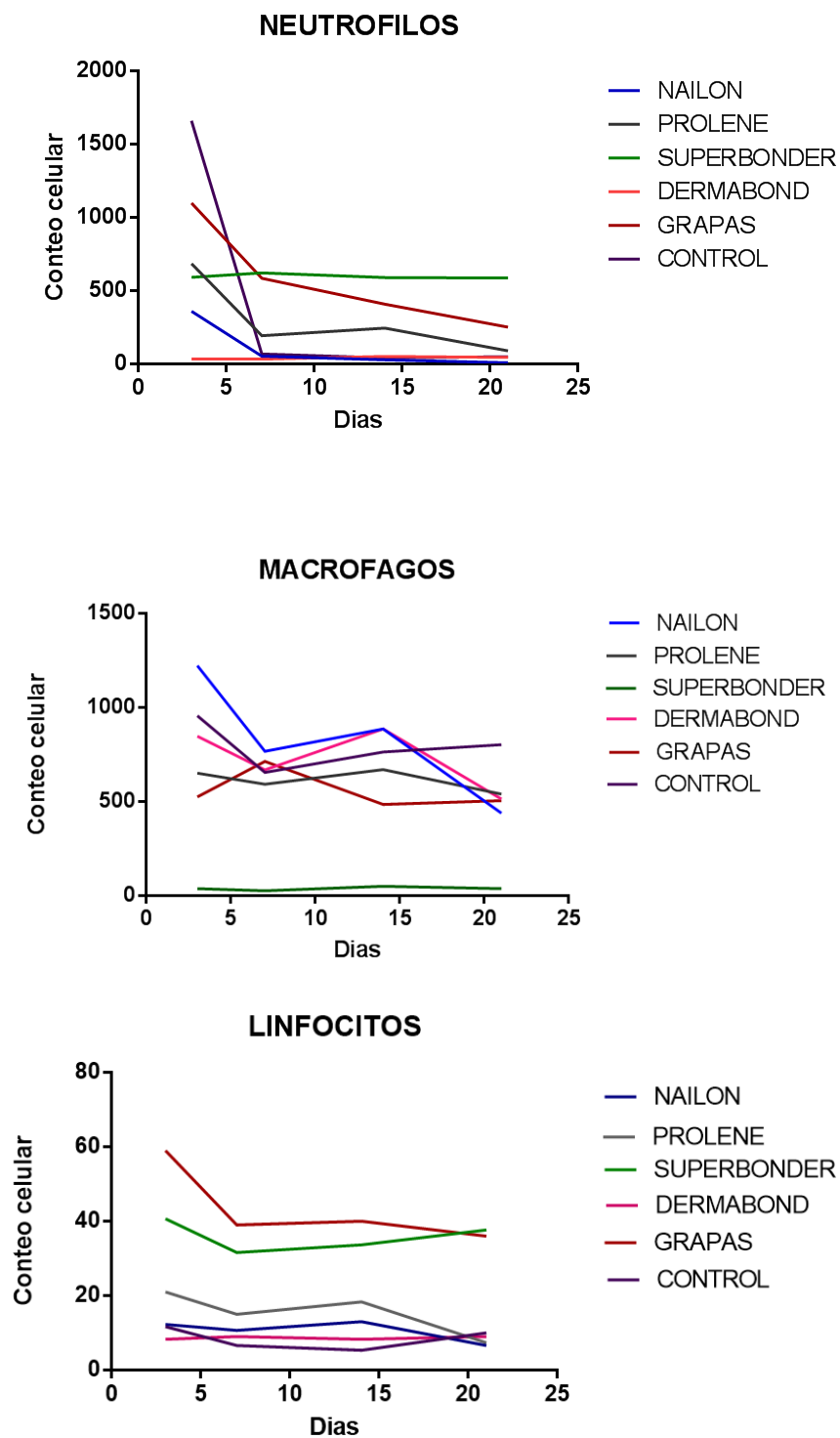
(Dermabond®) y G6: Grapas quirúrgicas M: mediana, DS: desviación estándar, NS: No significativo.

Tabla 8. Resultados de la prueba de Kruskal- Wallis y Test de Dunn aplicados a la variables del estudio.

	Células	Valor de p	Kruskal-Wallis	Test de Dunn
Biopsia				
3 días	Neutrófilos	0.1686	NS	NS
	Macrófagos	0.0419	*	NS
	Linfocitos	0.0685	NS	NS
7 días	Neutrófilos	0.0252	*	NS
	Macrófagos	0.1030	NS	NS
	Linfocitos	0.0385	*	NS
14 días	Neutrófilos	0.0364	*	NS
	Macrófagos	0.0389	*	NS
	Linfocitos	0.0269	*	G1 vs G4*
21 días	Neutrófilos	0.0158	*	G2 vs G4*
	Macrófagos	0.0560	*	G1 vs G4 *
	Linfocitos	0.0768	NS	NS

Nota. G1: Control (cicatrización por segunda intención); G2. Poliamida (nailon de pesca), G4: Etil-cianocrilato (Superbonder®). NS: No significativo; *Diferencia significativa (p<0,05).

Figura 17. Regresión lineal de las células inflamatorias evaluadas en los tratamientos a través del tiempo.



Fuente: Autor

6 DISCUSION

La comparación entre los cianocrilatos y las suturas convencionales ha sido reportada en diferentes especies como: ratas (Souza et. al., 2007; Cáceres et. al., 2013), conejos (Ahn et. al., 2011; Vásquez et. al., 2012; Angulo et al., 2016), caninos (Jara, 2000; Molano et al., 2007) y humanos (Suriano et al., 2011; Soni et al., 2013; Yamamoto et. al., 2016; Raju y Naik, 2016; Deolekar et. al., 2017).

En nuestro estudio, el polipropileno (Prolene®) y la poliamida (Nailon de pesca) tuvieron un comportamiento similar, evidenciándose a nivel microscópico un conteo de células inflamatorias menor en las incisiones suturadas con nailon que en el grupo prolene®, sin embargo, ambos tuvieron resultados satisfactorios en el proceso cicatricial sin presencia de reacción inflamatoria severa, concordando con lo observado en investigaciones realizadas en piel de caninos por Jara (2000) y Molano et. al., (2007).

A pesar de que estadísticamente no hubo diferencia significativa para la variable de células polimorfonucleares neutrófilos al día tres posquirúrgico, las incisiones aproximadas con Poliamida (nailon de pesca) y Octil-cianocrilato (Dermabond®) mostraron mayor cantidad de macrófagos (MO) que de PMN; la presencia de MO aumenta la liberación de factores de crecimiento como el VEFG, TGF- β , FGF, FGF- β , IGF quienes reclutan células epiteliales con el fin de producir nuevos vasos sanguíneos (angiogenesis) e inducen la migración de los fibroblastos al sitio lesionado, facilitando el proceso de reparación de la herida e indicando el paso de la fase inflamatoria a la fase proliferativa de la cicatrización (Benavidez, 2008; Ramírez, 2010; Banerjee, 2015).

En el presente estudio no se evidenció separación de las capas dérmicas en ninguna de las incisiones suturadas con polipropileno, poliamida o en los demás grupos experimentales, concordando con lo observado por Ahn et. al. (2011), los cuales compararon la sutura convencional y el adhesivo tisular en la piel de párpados de conejos. Sin embargo, la dehiscencia en las heridas quirúrgicas ha sido reportada en

diferentes investigaciones en caninos (Jara, 2000; Molano et al., 2007); la ausencia de esta complicación posquirúrgica puede ser justificada no solo por la diferencia de animales experimentales utilizados, los cuales en este estudio se mantuvieron en óptimas condiciones ambientales y bajo observación constante durante el periodo experimental, sino también por la localización anatómica de la incisión debido a que no se ejerció presión de otros órganos sobre la lesión.

Se evidencio histológicamente al séptimo día posquirúrgico tejido conectivo edematoso, angiogénesis, formación de fibras inmaduras y mayor presencia de PMN que de MN, proporciones observadas también al día 14 posquirúrgico, lo que concuerda con lo observado por Vásquez et. al. (2012) en incisiones suturadas con etil-cianocrilato (ECN) en el dorso de conejos Nueva Zelanda. Pero difiere con lo observado por este autor al día 21 posquirúrgico, ya que en las biopsias de nuestro estudio se evidenció moderada presencia de vasos sanguíneos en la unión dermoepidérmica y de células inflamatorias polimorfonucleares; concordando solo en la observación de escasa presencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas.

Es probable que las diferencias con este autor, hayan sido provocadas por la persistencia de los PMN presentes en este grupo experimental aún al día 21 y la baja cantidad de MN; los neutrófilos una vez llegan al tejido lesionado atraídos por diferentes quimiocinas, se encargan de eliminar bacterias y de producir diferentes citocinas proinflamatorias como lo son la IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF, que aumentan y sostienen la producción y migración de PMN (neutrófilos) prolongando la fase inflamatoria y retrasando la reparación del tejido debido a la reducción de factores de crecimiento (TGF- α , PDGF, FGF, VEGF) producidos principalmente por MO y que son necesarios para la conformación del tejido de granulación, angiogénesis, proliferación y migración celular (queratinocitos, células endoteliales y fibroblastos). En el presente estudio al igual que Vásquez et. al. (2012), no se observó necrosis del tejido lesionado, ni complicaciones cosméticas en el cierre de la herida.

Fue evidente un menor conteo celular en las incisiones cerradas con cianocrilatos que con la sutura convencional, así como aparición más rápida de la fase proliferativa debido a mayor presencia de MO en las incisiones adheridas con Octil-cianocrilato (Dermabond®), características que son similares a las encontradas por Ahn et. al. (2011), quienes reportaron que el octil - cianoacrilato puede ser usado como alternativa a la sutura convencional debido a la baja respuesta inflamatoria post quirúrgica y eficacia en el cierre de la herida. Sin embargo, las incisiones cerradas con el etil- cianocrilato (Superbond®) no mostraron adecuado proceso cicatricial, lo cual difiere con lo observado por Angulo et. al., (2016), quienes compararon la efectividad en el cierre de heridas de tres cianocrilatos: etil-cianocrilato (ECN), butil-cianocrilato (BCN), octil-cianocrilato (OCN) y una sutura monofilamento convencional, determinando que los cianocrilatos poseen adecuada biocompatibilidad, regenerándose el tejido lesionado de forma adecuada al día 28, observándose histológicamente un tejido de buen aspecto y adecuada organización de las capas de la piel al usar ECN y OCN. Aunque en este estudio no se realizó la medición de proteínas, los resultados sugieren que la producción de citocinas pro-inflamatorias fue menor en el octil-cianocrilato (Dermabond®) que en la sutura convencional, por otro lado en las incisiones cerradas con etil-cianocrilato (Superbond®) se cree hubo una producción alta de las mismas, que posiblemente desencadenó el aumento de células inflamatorias PMN, retrasando la fase proliferativa del tejido y conllevando a la presentación de edema intercelular presente entre queratinocitos, la desorganización de fibras colágenas y la marcada presencia de angiogénesis en la unión dermoepidérmica en las muestras evaluadas al día 21.

La disminución en el tiempo de cierre de la herida frente al de la sutura convencional la cual no solo depende del tamaño, si no del grosor de la piel del paciente, de la localización anatómica, de la experiencia y la agilidad del cirujano para suturar, así como la hemostasia inmediata y excelente confrontación de la pared dérmica fueron atributos encontrados en nuestro estudio, concordando con los reportados por otros autores (Souza et al., 2007; Suriano et al., 2011; Vásquez et al., 2012; Angulo et al., 2016).

La evaluación comparativa de las grapas quirúrgicas con otras suturas en piel ha sido reportada en humanos (Tsujioka et al., 2013; Mackeen et. al., 2015; Krishnan et al.,

2016; Chitrambalam et. al., 2016). Chitrambalam et. al. (2016) reportan que el octil–cianocrilato posee mayor disminución en el tiempo de cierre de la herida, menor presentación de infecciones y mejores resultados cosméticos que las grapas y la sutura convencional, concluyendo en su estudio que los pegamentos tisulares son la mejor alternativa frente a la sutura en el cierre de heridas; a pesar de que las características nombradas también fueron observadas en nuestro estudio para los cianocrilatos, fueron las incisiones suturadas con grapas las que mostraron tener mejor resultado cicatricial, puesto que a nivel macroscópico se observó una reacción inflamatoria local de tipo mínima pasando a ausente durante el periodo evaluado, e histológicamente al día 21 posquirúrgico el tejido se muestra estructuralmente similar a la piel normal, con presencia de diferentes anexos cutáneos, epitelio estratificado queratinizado y fibras colágenas maduras, además de moderada celularidad y presencia de menos vasos sanguíneos (disminución de la angiogénesis), lo que es compatible con la fase de remodelación avanzada de la reparación. La baja producción de respuesta inflamatoria frente al cuerpo extraño en el tejido en este grupo puede deberse no solo a la baja reactividad tisular que posee la grapa quirúrgica de acero inoxidable (Fossum, 2009), sino también a que la grapa al ingresar al tejido solo abarca la capa más superficial de la piel (epidermis) con una tensión homogénea y adecuado acercamiento de las paredes, a diferencia de la sutura convencional que produce un trauma en las diferentes capas con el paso de la aguja, aumentándose considerablemente la manipulación de la herida y la fuerza tensil la cual puede llegar a producir isquemia del tejido, siendo esta, cirujano dependiente (Hochberg et. al, 2009).

Por otro lado, las grapas quirúrgicas tampoco presentaron dehiscencias, ni complicaciones posquirúrgicas como lo son reacciones alérgicas, descargas, abscesos o infecciones en este grupo experimental, lo cual difiere con Krishnan et al. (2016), quienes reportan incluso mayor cantidad de pacientes con estas patologías al cerrar las heridas con grapas quirúrgicas que con sutura convencional, sin encontrar diferencia significativa

7 CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que las grapas quirúrgicas, el octil-cianocrilato (dermabond®) y el nailon de pesca, fueron los grupos con la mejor respuesta inflamatoria a nivel macroscópico y microscópicamente, sin embargo histológicamente las grapas evidenciaron un tejido cicatricial de forma y apariencia similar al tejido normal para el día 21 posquirúrgico, definiéndose como el mejor grupo experimental de este estudio. Al comparar la sutura convencional, la poliamida (nailon de pesca) muestra menor número de células inflamatorias que el polipropileno (prolene®), pero no se encuentra diferencia significativa. El etil-cianocrilato (superbonder®) presentó una fase inflamatoria persistente en el tiempo evaluado hasta el día 21 posquirúrgico, lo que evidentemente retrasa la cicatrización de la herida. Sin embargo no se observó citotoxicidad, ni complicaciones posquirúrgicas con este grupo experimental.

Este estudio demuestra que las suturas alternativas como los cianocrilatos y las grapas quirúrgicas brindan una adecuada reparación de las heridas al igual que las suturas convencionales; incluso mostrando ventajas sobre estas, como lo son: la disminución en el tiempo de sutura, propiedades bacteriostáticas, heridas con mejor resolución macroscópica, desaparición natural del material en el caso de los cianocrilatos y disminución de los costos al usar la poliamida (nailon de pesca) con un resultado similar al del polipropileno (Prolene®); mostrando las grapas quirúrgicas la mejor cicatrización en el estudio realizado.

RECOMENDACIONES

Se hace necesario la realización de más investigaciones con una mayor población para determinar de manera más confiable los resultados aquí expresados, e incluso realizar este tipo de experimentos con otros modelos animales como caninos y felinos; que permitan mayor conocimientos y aplicabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Adam, J.; Singer M.; & Richard, A. (1999). Cutaneous Wound Healing. *The New Journal of Medicine*, 34, 738-746.
- Ahn, H.; Shin, D.; Roh, M.; Jeung, W.; Park. W. & Rho, S. (2011). A comparison of 2-Octyl cyanoacrylate adhesives versus conventional suture materials for eyelid wound closure in rabbits. *Korean J. Ophthalmol*, 25 (2), 121-127.
- Alvarado, I. (2013). Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al periopetario, artículo de revisión. *Univ. Med.*, 54 (3), 338-352.
- Ardila, A.; Zabala, J. & Amaya, M. (2007). *Evaluación de la terapia larval derivada de Lucilia sericata (Diptera Calliphoridae) cepa Bogotá - Colombia, en la curación de heridas infectadas en un modelo animal*. (Tesis de Pregrado). Facultad de Medicina Veterinaria: Universidad de la Salle, Bogotá, Colombia.
- Arribas, J.; Castello, R.; Rodriguez, N.; Sanchez, A. & Marin, M. (2002). Suturas básicas y avanzadas en cirugía menor (III). *Semergen*, 28 (1), 89-100.
- Angulo, A.; Sebastian, I.; Martinez, F.; Torregrosa, R.; Martin, J. & Madariaga, A. (2016). Comparative effectiveness of cyanoacrylate bioadhesives and monofilament suture in wound healing: A histopathological and physicochemical study in New Zealand white rabbit. *Journal of cytology and Histology*, 7 (1).
- Banerjee, J. & Sen, C. (2015). Skin Wound Healing. *MicroARN in Regenerative Medicine*, 631-651.
- Breitkreutz D, Mirancea N, Nischt R. (2009). Basement membranes in skin: unique matrix structures with diverse functions? *Histochem Cell Biol*, 132(1), 1–10.

- Benavides, J. (2013). Reparación de heridas cutáneas. *Rev. Asoc Col Dermatol*, 16 (1), 29-35.
- Bimonte, D.; Rodríguez, C. & Vedovatti, E. (2007). Anestesia general en conejos, *Revista Electrónica de Veterinaria*, 7 (6).
- Castrillón, L.; Palma, A. & Padilla, C. (2008). La función inmunológica de la piel. Artículo de Revisión. *Dermatología Revista de México*, 52 (5), 211-224.
- Cáceres, A.; Cava, C.; Robello, J.; Alberca, R. & Rodríguez, J. (2013). Biocompatibilidad del cianoacrilato de butilo en suturas en piel en comparación con las suturas convencionales. *Revista Odontológica Mexicana*, 17 (2), 81-90.
- Carnerio, C.; Roubaud, E.; Loreto, R.; Oliveira, C.; Antonio, M.; Neto, A. & Yoiti, A. (2000). Uso do cianocrilato na síntese da pele de ratos trabalho de pesquisa experimental. *Acta Cirurgica Brasil*, 15 (1).
- Chitrambalam, T.; Chadraserker, S.; Vinodkumar, J. & Selva, U. (2016). Glue versus staples versus suture in elective wound closure: a 3 years comparative study. *International Journal of scientific study*, 4 (8), 53- 56.
- Clay, F.; Walsh, C. & Walsh S. Staples vs subcuticular sutures for skin closure at cesarean delivery: a metaanalysis of randomized controlled trial. *American Journal of obstetrics and gynecology*. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.018
- Costa, L.; Jardim, P.; Alvares, P.; Silva, L. & Barbosa, C. (2012). Evaluation of the Wall cicatrization of rabbits exposed to nicotine and undergone abdominoplasty using nylon thread or cyanoacrylate. *Acta Cirurgica Brasileira*, 27 (12), 861-865.

Corredor, C.; Santamaría, P. & Landinez, N. (2013). Procesos de cicatrización de heridas de piel en campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Rev. Fac. Med.*, 61 (4), 441-448.

Deoleker, S.; Thakur, B.; Bairolia, K. (2017). Comparison of conventional suturing and tissue adhesive (2-octyl cyanoacrylate) for port site skin closure in laparoscopic surgeries. *Int Surg J.* 4(1): 204 – 208.

Fossum, T. W. (2009). *Cirugía en pequeños animales*. (3ª ed.). España, El servier.

Gantwerker, E. & Hom, D. (2012). Skin: Histology and Physiology of wound healing. *Clin. Plastic Surgery*, 39, 85-97.

Gómez, R.; Guerra, T.; Dita, L.; Fernández, J. & Cabrera, M. (2012). Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. Revisión Bibliográfica. *Revista electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*, 9 (2).

Gonzales, J. (2012). Cianoacrilato. Definición y propiedades. Toxicidad y efectos secundarios. Aplicaciones en medicina y odontología. *Odontoestomatol*, 28 (2), 95-102.

Gonzales, G.; Ramirez, P.; Garcia, J.; Leon, F.; Montero, S.; Trujillo, X... Gonzales, A. (2014). 2-octyl cyanoacrylate versus reintervention for closure of urethrocutaneous fistulae after urethroplasty for hypospadias: a randomized controlled trial. *BMC Urology* 14, 93-99.


Hochberg, J.; Meyer, K. & Marion, M. (2009). *Suture Choice and Other Methods of Skin Closure*. El servier Inc.

Jara, M. (2000). *Comparación del nylon quirúrgico y nylon para pesca para sutura de piel en laparotomía medial en perras*. (Tesis de pregrado). Universidad austral de chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias.

- Joshi, A.; Salaju, H. & Mahindra U. (2011). A comparative study: Efficacy of tissue glue and suture after impacted mandibular third molar removal. *J. Maxillofac. Oral Surg*, 10 (4), 310-315.
- Leeson, T.; Leeson C. & Paparo, A. (1990). *Texto/ Atlas de Histología*. México: Interamericana McGraw – Hill.
- Krishnan, R.; MacNeil, D. & Malvankar, M. (2016). Comparing sutures versus staples for skin closure after orthopaedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6, 1-11.
- Kudur, H.; Pai, S.; Sripathi, H. & Prabhu, S. (2009). Sutures and Techniques in skin closure. *Dermatol. Venereol. Leprol*, 75(4), 425-434.
- Mackeen, A.; Schuster, M. & Berghella, V. (2015). Suture versus staples for skin closure after cesarean; a metaanalysis. *American Journal of obstetrics and gynecology*, 212:621. E1-10.
- Molano, R.; Acosta, M.; Garrido, M. & Echeverri, A. (2007). Comparación entre polipropileno y poliamida como materiales de sutura en piel de caninos. *Vet. Zootec.*, 1 (1); 36-40.
- Murakami, E. (2008). *Anexo al tema 3: Factores de Crecimiento*.
- Navarrete, G. (2003). Histología de la piel. *Rev. Fac. Med. UNAM*, 46(4), 130-134.
- Oliveira de Barros, C.; Sakata, R.; Machado, I.; Gerola, R. & Salomao, R. (2011). Citocinas y dolor. Artículo de revisión. *Revista brasileira de anestesiología*, 61 (2), 137- 142.

- Palastanga, N.; Field, D. & Soames, R. (2007). *Anatomía y movimiento humano. Estructura y funcionamiento*. Barcelona: Paidotribo.
- Raju, A. & Naik, S. (2016). Comparative study on primary skin closure with adhesive skin glue and conventional suture material in clean elective surgery. *International Journal of Integrative Medical Sciences*, 3 (8), 384-390.
- Ramírez, G. (2010). Fisiología de la cicatrización cutánea, Artículo de revisión. *Revista Facultad de Salud*, 2 (2), 69-78.
- Rassner, G. (1999). *Manual y atlas de dermatología*. (5ª ed.). España: Harcourt. Recuperado de <https://books.google.com.co>.
- Robbins, S.; Cotra, R. & Kumar, V. (2008) *Robbins y Cotra, Patología estructural y funcional*. (8ª ed.). España: El servier.
- Secretaria de Agricultura, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA). La cría de conejo a pequeña escala. Recuperado de <http://www.sagarpa.gob.mx/desarrolloRural/Documents/fichasaapt/La%20cria%20de%20Conejo.pdf>
- Senet, P. (2008). *Fisiología de la cicatrización cutánea*. El servier Masson SAS.
- Soni, A.; Narula, R.; Kumar, A.; Parmar, M.; Sabore, M. & Chandel, M. (2013). Comparing cyanoacrylate tissue adhesive and conventional subcuticular skin sutures for maxillofacial incisions – A prospective randomized trial considering closure time, wound morbidity and cosmetic outcome. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 71, 2152e1-2152e8.

- Souza, S.; Oliveira, W.; Oliveira, D.; Briglia, C.; Athanazlo, R.; Cerqueira, M.; Gulmaraes, P. & Carreiro, M. (2007). Estudo comparativo entre sutura e cianocrilatos no fechamento de pele de ratos. *Acta Cirurgica Brasileira*, 22 (4), 309-315.
- Suriano, M.; Stirbu, O.; Perez, M. & Serra, M. (2011). Blefaroplastia:¿Suturar o usar cianocrilato? *Arch. Soc. Esp Oftalmol.*, 86 (3), 81-84.
- Tsujinaka, T.; Yamamoto, K.; Fujita, J.; Endo, S.; Kawada, S.; Shimokawa, T... Mori, M. (2013). Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 382, 1105-1112.
- Vásquez, B.; Schencke, C.; Veuthey, C. & Del Sol, M. (2012). Comparación entre etil-cianocrilato y sutura convencional en el cierre de incisiones de piel en conejos (*Oryctolagus cuniculus*). *Int. J. Morphol*, 30 (3), 797-802.
- Yamamoto, N.; Yanagibayashi, S.; Yoshida, R.; Ogi, H.; Takikawa, M.; Nishijima, A. & Maruyama, E. (2016). 2-octyl-cyanocrylate skin adhesive used as a splinting material in auricular surgery. *Modern Plastic Surgery*, 6, 21-26.
- Zavala, G.; Benzaquen, R.; Malave, E.; Saenz, A.; Calebotta, A. & Rivero, L. (2009). Cicatrización de las heridas. *Dermatol. Venez.*, 47 (3).

 Universidad del Tolima	PROCEDIMIENTO DE FORMACIÓN DE USUARIOS AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	Página 1 de 3
		Código: GB-P04-F03
		Versión: 03
		Fecha Aprobación: 15 de Febrero de 2017

Los suscritos:

Diana Carolina Tamayo	con C.C N°	1110561747
Omar Leonardo Aristizabal	con C.C N°	93409841
Irma Ximena Barbosa	con C.C N°	65761262
	con C.C N°	
	con C.C N°	

Manifiesto (an) la voluntad de:

Autorizar

☒

No Autorizar

☐

Motivo:


La consulta en físico y la virtualización de **mi OBRA**, con el fin de incluirlo en el repositorio institucional de la Universidad del Tolima. Esta autorización se hace sin ánimo de lucro, con fines académicos y no implica una cesión de derechos patrimoniales de autor.

Manifestamos que se trata de una OBRA original y como de la autoría de LA OBRA y en relación a la misma, declara que la UNIVERSIDAD DEL TOLIMA, se encuentra, en todo caso, libre de todo tipo de responsabilidad, sea civil, administrativa o penal (incluido el reclamo por plagio).

Por su parte la UNIVERSIDAD DEL TOLIMA se compromete a imponer las medidas necesarias que garanticen la conservación y custodia de la obra tanto en espacios físico como virtual, ajustándose para dicho fin a las normas fijadas en el Reglamento de Propiedad Intelectual de la Universidad, en la Ley 23 de 1982 y demás normas concordantes.

La publicación de:

Trabajo de grado	<input checked="" type="checkbox"/>	Artículo	<input type="checkbox"/>	Proyecto de Investigación	<input type="checkbox"/>
Libro	<input type="checkbox"/>	Parte de libro	<input type="checkbox"/>	Documento de conferencia	<input type="checkbox"/>
Patente	<input type="checkbox"/>	Informe técnico	<input type="checkbox"/>		
Otro: (fotografía, mapa, radiografía, película, video, entre otros)					<input type="checkbox"/>

 Universidad del Tolima	PROCEDIMIENTO DE FORMACIÓN DE USUARIOS AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	Página 2 de 3
		Código: GB-P04-F03
		Versión: 03
		Fecha Aprobación: 15 de Febrero de 2017

Producto de la actividad académica/científica/cultural en la Universidad del Tolima, para que con fines académicos e investigativos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad del Tolima. Con todo, en mi condición de autor me reservo los derechos morales de la obra antes citada con arreglo al artículo 30 de la Ley 23 de 1982. En concordancia suscribo este documento en el momento mismo que hago entrega del trabajo final a la Biblioteca Rafael Parga Cortes de la Universidad del Tolima.

De conformidad con lo establecido en la Ley 23 de 1982 en los artículos 30 “**...Derechos Morales. El autor tendrá sobre su obra un derecho perpetuo, inalienable e irrenunciable**” y 37 “**...Es lícita la reproducción por cualquier medio, de una obra literaria o científica, ordenada u obtenida por el interesado en un solo ejemplar para su uso privado y sin fines de lucro**”. El artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “**los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores**” y en su artículo 61 de la Constitución Política de Colombia.

- Identificación del documento:

Título completo: Evaluación histopatológica e histomorfométrica de cinco materiales diferentes para suturas en piel de conejos Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*).

Trabajo de grado presentado para optar al título de:


Médico Veterinario y Zootecnista

- Proyecto de Investigación correspondiente al Programa (No diligenciar si es opción de grado “Trabajo de Grado”):

- Informe Técnico correspondiente al Programa (No diligenciar si es opción de grado “Trabajo de Grado”):

- Artículo publicado en revista:

- Capítulo publicado en libro:

	PROCEDIMIENTO DE FORMACIÓN DE USUARIOS AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	Página 3 de 3
		Código: GB-P04-F03
		Versión: 03
		Fecha Aprobación: 15 de Febrero de 2017

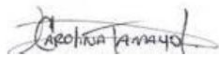
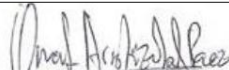
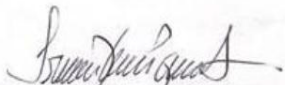
- Conferencia a la que se presentó: _____

Quienes a continuación autentican con su firma la autorización para la digitalización e inclusión en el repositorio digital de la Universidad del Tolima, el:

Día: **14** Mes: **Noviembre** Año: **2018**

Autores:

Firma

Nombre:	Diana Carolina Tamayo		C.C.	1110561747
Nombre:	Omar Leonardo Aristizabal		C.C.	93409841
Nombre:	Irma Ximena Barbosa		C.C.	65761262
Nombre:	_____	_____	C.C.	_____

El autor y/o autores certifican que conocen las derivadas jurídicas que se generan en aplicación de los principios del derecho de autor.